

UNIVERSITÉ D'ALGER

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE D'ALGER

ANNÉE 1934 — N° 44

Travail du Laboratoire d'Anatomie Pathologique
de la Faculté de Médecine d'Alger

Anatomie pathologique du bouton d'Orient

(Le bouton d'Orient est-il une histiocytose ?)

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le 15 Décembre 1934

PAR

FRANÇOIS Jean

né le 27 Avril 1908 à Arzew (Oran)

Elève de l'Ecole du Service de Santé militaire

Externe en Premier des Hôpitaux

Préparateur à la Faculté de Médecine

Médaille des Epidémies

MEMBRES DU JURY :

MM. POUJOL , Professeur d'Anatomie Pathologique.....	Président
LOMBARD , Professeur de Clinique Chirurgicale Infantile et Orthopédie.....	Juges
FERRARI , Agrégé (Chirurgie).....	
MONTPELLIER , Agrégé (Anatomie-Pathologique).....	



Digitized by the Internet Archive
in 2026

UNIVERSITÉ D'ALGER

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE D'ALGER

ANNÉE 1934 — N° 44

Travail du Laboratoire d'Anatomie Pathologique
de la Faculté de Médecine d'Alger

Anatomie pathologique du

bouton d'Orient

(Le bouton d'Orient est-il une histiocytose ?)

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le 15 Décembre 1934

PAR

FRANÇOIS Jean

né le 27 Avril 1908 à Arzew (Oran)

Elève de l'Ecole du Service de Santé militaire

Externe en Premier des Hôpitaux

Préparateur à la Faculté de Médecine

Médaille des Epidémies

MEMBRES DU JURY :

MM. POUJOL , Professeur d'Anatomie Pathologique.....	Président
LOMBARD , Professeur de Clinique Chirurgicale Infantile et Orthopédie....	Juges
FERRARI , Agrégé (Chirurgie).....	
MONTPELLIER , Agrégé (Anatomie-Pathologique). ...	

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

DOYEN..... MM. LEBLANC (*, **, I. **).
DOYEN HONORAIRE..... HERAIL (*, I. **).
ASSESEUR..... PINOY (*, I. **).

PROFESSEURS

Clinique médicale..... AUBRY (*, **, I. **).
Anatomie médico-chirurgicale et médecine opératoire..... CABANES (*, **, I. **).
Clinique chirurgicale..... COSTANTINI (*, **, I. **).
Botanique et matière médicale..... FOURMENT (A. **, O. **).
Clinique médicale et hygiène infantile..... GILLOT (I. **).
Médecine légale..... GIRAUD (O. *, **, I. **).
Clinique obstétricale et puériculture du 1^{er} âge.....
Anatomie..... LAFFONT (*, **, I. **).
Thérapeutique..... LEBLANC (*, **, I. **).
Clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie..... LEBON (*, **, A. **).
Chimie biologique et médicale..... LOMBARD (*, **, I. **).
Pharmacie..... MAILLARD (*, I. **).
Microbiologie et cryptogamie..... MUSSO (I. **).
Pathologie générale et clinique psychiatrique..... PINOY (*, I. **).
Physique médicale..... POROT (I. **).
Anatomie pathologique..... PORTES (*, **, I. **).
Clinique des maladies des pays chauds, des maladies syphilitiques et cutanées.....
Parasitologie et zoologie médicale.....
Physiologie.....
Histologie et Embryologie.....
Chimie générale, pharmaceutique et toxicologie.....
Clinique ophtalmologique.....
Hygiène, hydrologie et climatologie.....
POUJOL (I. **).
RAYNAUD (*, **, I. **).
SENEVET (*, I. **).
TOURNADE (O. *, **, I. **).
WEBER (*, **, I. **).
WUNSCHENDORFF (I. **).
N...
N...

PROFESSEUR SANS CHAIRE

M. COURRIER (*, A. **), Agrégé (Histologie)

PROFESSEURS HONORAIRES

M. ARGAUD (*, **, I. **). M. HERAIL (*, I. **).

CHARGÉ DE COURS

Clinique d'oto-rhino-laryngologie..... M. H. ABOULKER (*, **, A. **).

AGRÉGÉS

Médecine..... MM. BENHAMOU (*, **, A. **).
Histologie..... COURRIER (*, A. **).
Chirurgie..... DUBOUCHER (I. **).
Accouchements..... FERRARI (I. **).
Médecine..... HOUEL (*, **, I. **).
Chirurgie..... LACROIX (A. **).
Anatomie pathologique..... MOGGI (*, A. **).
Anatomie..... MONTELLIER (I. **).
Chimie médicale..... RIBET (*, A. **).
Histoire naturelle pharmaceutique.. N...
Physiologie..... N...
N...

AGRÉGÉ LIBRE

Physiologie..... M. BATTEZ.



NOTA. — La Faculté n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

Je dédie cette thèse :

A LA MEMOIRE VENEREE
DE MES GRANDS PARENTS

A MA MERE ET A MON PERE

A MA FIANCEE

A MA SŒUR

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE DOCTEUR POUJOL

Professeur d'Anatomie Pathologique

Officier de l'Instruction Publique

A MON MAITRE ET JUGE

MONSIEUR LE DOCTEUR MONTPELLIER

Professeur Agrégé d'Anatomie Pathologique

Officier de l'Instruction Publique

A MES JUGES

MONSIEUR LE DOCTEUR LOMBARD

Professeur de Clinique Chirurgicale Infantile
et d'Orthopédie

Chevalier de la Légion d'Honneur
Croix de Guerre

MONSIEUR LE DOCTEUR FERRARI

Professeur Agrégé de Chirurgie

Officier de l'Instruction Publique

A MES MAITRES
DE LA FACULTE DE MEDECINE

A MONSIEUR LE DOYEN LEBLANC

A MES MAITRES DES HOPITAUX :

MM. les Professeurs :

LOMBARD
ARDJN-DELTEIL (In Mémoriam)
COSTANTINI
CANGE (In Mémoriam)
LAFFONT
AUBRY
RAYNAUD
LEBON

MM. les Professeurs Agrégés :

BENHAMOU
FERRARI
LACROIX

MM. les Docteurs :

E. GOINARD
LEMAIRE
H. ABOULKER

A MES CHEFS

du Service de Santé militaire

A MES CAMARADES

de l'Ecole du Service de Santé militaire

et de la Faculté

A TOUS CEUX

qui m'ont témoigné quelque sympathie

Introduction

Au cours du travail quotidien que nous avons eu la bonne fortune de pouvoir poursuivre durant près de trois ans dans le Laboratoire d'Anatomie-Pathologique de la Faculté de Médecine d'Alger, nous avons été amené à examiner plusieurs boutons d'Orient.

La curiosité aidant, l'étude systématique des travaux consacrés à l'histologie de cette affection nous fit rapidement entrevoir l'intérêt de la question ; ainsi prit naissance dans notre esprit le désir d'y trouver le sujet de notre thèse inaugurale.

..

A dire le vrai, nous eûmes dès le début quelque crainte : l'anatomie-pathologique de la leishmaniose cutanée était-elle suffisante pour étoffer convenablement un travail que nous désirions acceptable ? Les lectures et les réflexions qu'elles nous suscitèrent eurent vite dissipé ce souci. Il nous parut que s'attachaient à ce côté du vaste chapitre des leishmanioses, plusieurs facteurs d'intérêt :

En premier lieu, c'est là un sujet de pathologie Nord-Africaine. Elève de la Faculté d'Alger, nous avons plaisir à apporter notre faible contribution à la connaissance de cette affection et à vulgariser les notions d'anatomie pathologique qu'elle comporte. Aussi bien, ces notions histologiques dans ce pays, peuvent trouver leur application dans le diagnostic de Clou de Biskra, puisque, à défaut de la constatation du parasite, la constitution de la squame-croûte par exemple peut suffire à diriger le jugement.

En second lieu, un problème histo-nosologique se posait : le bouton leishmanien est-il une réticulose ?

On sait l'importance qu'à pris durant ces toutes dernières années, la notion du Système réticulo-endothélial. Désormais, si l'on entrevoit le rôle immense que joue cet « ensemble histophysiologique » dans la vie normale et pathologique de l'organisme, on aperçoit déjà certains processus réactionnels qui, du fait qu'ils se trouvent systématisés à ce système, méritent l'appellation de réticulose ou réticulo-endothéliose.

Or quelques auteurs, après avoir considéré comme réticulose, la lymphogranulomatose maligne, le typhus exanthématique, la typhoïde, la tuberculose, le Kala-Azar, etc... ont pensé faire entrer dans ce groupe le bouton d'Orient. Ce dernier point méritait d'être examiné ne serait-ce que pour marquer quel était, à cet égard, le comportement de la leishmaniose cutanée comparativement à la leishmaniose viscérale.

Enfin, il est bon de retenir que le caractère marquant du bouton d'Orient chez l'homme et chez l'animal, est l'évolution, rigoureusement, de sa structure histologique.

Peu d'affections montrent une telle rigueur dans la succession des faits anatomiques. Strictement inflammatoire au début, la structure prend de plus en plus au cours du développement de l'affection, le type tuberculoïde.

Et ces variations de structure sont parallèles à la variation du nombre des parasites, qui finissent par disparaître complètement.

Dès lors, une question se présente à l'esprit : Pourquoi cette évolution cyclique et systématique obligée de la structure du bouton d'Orient ? Serait-

ce là, la manifestation du développement d'une allergie cutanée conduisant à l'état d'immunité ?

En d'autres termes, la leishmaniose cutanée n'est-elle pas un exemple topique de l'influence du terrain sur le substratum anatomique d'un processus infectieux ou parasitaire déterminé ?

.*. .

Le premier chapitre de notre Mémoire est un historique détaillé, de l'étude histologique du bouton d'Orient, historique soulignant les points originaux des travaux des auteurs qui ont fait progresser la question.

En un deuxième chapitre, nous traçons l'étude histologique analytique des lésions.

La description des caractères de la leishmaniose cutanée expérimentale fait l'objet d'un troisième chapitre

L'étude des lésions chez l'homme et chez l'animal nous permet ensuite en un chapitre de synthèse, de caractériser la structure générale de la réaction leishmanienne et son évolution histologique.

Un cinquième chapitre est réservé au diagnostic anatomo-pathologique de la leishmaniose cutanée.

Enfin, la question qui se pose de la place nosologique du bouton d'Orient dans le cadre des histiocytoses, est pour nous l'occasion de faire, dans un dernier chapitre, une analyse détaillée de la constitution du système réticulo-endothélial des téguments, plus exactement de son système histiocyttaire.

A la faveur de ces notions, nous faisons un rappel d'un certain nombre d'histiocytoses, et ceci nous amène à refuser au bouton d'Orient l'étiquette d'une réticulose, et à l'envisager sous l'angle d'une parasitose granulomateuse : le granulome leishmanien.

Historique

Il faut remonter aux relations de voyages de RICHARD POCOCKE et d'ALEXANDRE RUSSEL (1756) pour trouver les premières descriptions cliniques de la leishmaniose cutanée plus communément appelée Bouton d'Orient.

Mais, c'est le mérite des Médecins militaires de l'Armée d'Afrique, au cours de la campagne d'Algérie, et spécialement depuis l'occupation de Biskra, d'avoir attiré l'attention sur cette dermatose.

Le cadre de notre étude se bornant à l'histopathologie, nous ne pourrions rapporter ici les nombreux travaux publiés de 1847 à 1875, dont l'ouvrage de LAVERAN sur les leishmanioses (1) donne une relation détaillée.

Nous ne mentionnerons que les seuls auteurs dont les travaux ont spécialement porté sur l'étude histologique des lésions.

L'historique du Bouton d'Orient doit être divisé en deux périodes :

1° *Période clinique* : Avant la découverte de la « leishmania tropica » (avant 1903).

2° *Période bactériologique* : Après la découverte du parasite.

1° - Période Clinique

C'est en 1876, que M. KELSCH, Médecin-Major à l'Hôpital de Philippeville, pratiqua le premier examen histologique d'un clou de Biskra dont le résultat fut publié par WEBER (2).

(1) LAVERAN A. — Leishmanioses. (Masson, 1917).

(2) WEBER. — Etudes sur le clou de Biskra. Recueil de Mém. de Méd. militaire, 1876.

Les lésions se résument, pour lui, en une « dermite diffuse », avec épaissement du corps muqueux, résultant à la fois de l'augmentation de volume des cellules et de leur multiplication ; formation au milieu du corps muqueux de loges d'autant plus vastes qu'on se rapproche du foyer d'altération, loges qui se remplissent de jeunes cellules analogues à celles du pus, et qui proviennent de la prolifération des éléments du corps muqueux.

Le derme est également infiltré par les mêmes cellules, ainsi que les parois des vaisseaux et les glandes sudoripares qui sont « disséquées par elles ».

« C'est analogue à la structure des tumeurs de granulations (VIRCHOW), lupus et syphilidermes ».

Il ressort de cette description que KELSCH a noté surtout l'hyperplasie dermique, et l'apparition de cellules jeunes aboutissant à la constitution d'un granulome.

A la même époque, WANDYKE CARTER observe les mêmes lésions : « Le clou de Biskra est essentiellement un granulome, c'est-à-dire une tuméfaction causée au premier chef par l'apparition de cellules rondes qui se pressent d'une façon dense dans la peau, produisant l'extension des mailles du tissu conjonctif, l'effacement des papilles et la disparition de l'épithélium ».

Cet auteur insiste surtout sur l'infiltration importante autour des vaisseaux, des glandes sébacées, et des glandes sudoripares. Il revient sur les altérations de ces derniers éléments dans une deuxième note, en 1877.

On n'y trouve pas la mention des cellules embryonnaires signalées par KELSCH, mais comme ce dernier, il signale la ressemblance avec le phénomène de la variole et pense que c'est par voie lymphatique que se transmet l'infection.

En 1880, BORDIER attire spécialement l'attention sur les réactions du système lymphatique. La lésion du clou de Biskra est une dermite caractérisée par une hyperplasie du corps muqueux de MALPIGHI, avec formation de nombreuses cellules embryonnaires, production considérable de liquide lymphatique et sans doute hyperplasie des vaisseaux lymphatiques.

Et il ajoute : « Cette dermite est spécifique ».

Dans ses « Leçons sur les lésions élémentaires de la peau », LELOIR, en 1884, insiste sur le caractère inflammatoire du Bouton d'Orient, « Néoplasie siégeant dans le derme, non résolutive spontanément, tendant par conséquent à la destruction partielle ou totale des tissus dans lesquels elle s'est développée, enfermant un micro-organisme pathogène ».

Les thèses suscitées à cette époque par l'expansion en France, de boutons d'Orient d'origine algérienne font toutes mention du travail de RIEHL, publié à Vienne, en 1886.

Dans cette étude, RIEHL signale l'infiltration cellulaire au niveau du bouton lui-même. L'épiderme a gardé son aspect normal mais est aminci, et les lésions les plus essentielles sont celles du derme. Celui-ci est envahi par un infiltrat cellulaire surtout marqué autour des glomérules sudoripares et lié au trajet des gros vaisseaux sanguins, peut-être aussi des lymphatiques.

Cet infiltrat qui, dans les parties médianes de la tumeur, s'agence autour d'un centre, moins net cependant que dans le lupus vulgaire, est essentiellement constitué par du tissu embryonnaire formé de petites cellules rondes.

« Dans les parties centrales des amas cellulaires
« plus gros et nodulaires, on trouve des cellules
« plus difficiles à colorer, présentant de gros
« noyaux, serrées en grand nombre l'une près de
« l'autre ; la majorité présente une configuration
« plus ou moins ovale ou fusiforme. Cachées entre
« ces cellules, se trouvent de grandes cellules mul-
« tinucléées et des cellules géantes, situées à peu
« près au milieu des foyers, en quelques points à
« la périphérie. »

C'est là, la première description de la structure tuberculoïde du granulome du Bouton d'Orient : foyers de cellules épithélioïdes renfermant parfois des cellules géantes, noyés dans un tissu de granulation de cellules embryonnaires.

Une partie de l'infiltrat pourtant, de moindre importance, est dû aux cellules simplement inflammatoires, qui se trouvent en nombre restreint autour des capillaires des papilles, et sur les troncs vasculaires.

En résumé, RIEHL range le Bouton d'Orient parmi les tumeurs embryonnaires. Parallèlement à cette extension de tissu embryonnaire, se développe de l'infiltration simplement inflammatoire autour des nodules plus gros. Il pense que, grâce à un trouble de nutrition, la partie infiltrée subit une destruction nécrobiotique ; l'ulcération se trouverait réalisée de ce fait et serait donc antérieure à la nécrose de l'infiltration elle-même.

BOUQUET, en 1887, constate, sur des préparations personnelles, que les altérations signalées par KELSCH comme siégeant uniquement dans le corps muqueux de MALPIGHI, peuvent également s'étendre au derme lui-même. Mais, il note l'importance de l'infiltrat à cellules rondes, il ne signale pas la présence des nodules épithélioïdes sur lesquels RIEHL a insisté.

La même année, PONCET fait paraître dans les Annales de l'Institut Pasteur une étude détaillée sur l'histologie du Clou de Gafsa.

Il met en relief les deux caractères essentiels de la lésion : Hypertrophie des couches épithéliales, et inflammation du derme.

Sa description diffère légèrement de celle de KELSCH, du fait que leurs études ont porté sur des boutons d'âge différent (les lésions destructives étaient moins avancées dans le cas de WEBER).

Les conclusions de son travail sont les suivantes :
« Le clou est anatomiquement une hypertrophie
« cornée, épithéliale, papillaire, avec transforma-
« tion embryonnaire du derme sous-jacent ». Mais, s'il est, sur ce point, d'accord avec RIEHL, il n'admet pas comme description de Bouton d'Orient celle de ce dernier, à cause de la présence signalée de cellules géantes et de « masses hyalines en forme de
« boules, de gouttes, sans structure appréciable,
« analogues à celles du rhino-sclérome ».

Nous verrons plus loin l'interprétation que donne JEANSELME de ces formations particulières.

La partie anatomo-pathologique de la Thèse de LOUSTALOT (Lille, 1888) a été traitée par LELOIR.

Il y donne les résultats de l'étude d'un Clou de Biskra à la période papillomateuse.

Dans son cas, ni les cellules géantes, ni la dégénérescence hyaline n'existaient. En revanche, il insiste sur l'épaississement de la couche cornée au pourtour de l'ulcère, du stratum granuleux surchargé d'éléïdine, tandis que la lésion elle-même du bouton d'Orient serait constituée par une infiltration leucocytaire prédominant autour des vaisseaux et des glandes sudoripares.

Leur point intéressant à noter, est que les vaisseaux présentent des parois infiltrées de cellules embryonnaires.

Reprenant, en 1890, cette étude avec VIDAL (1), LELOIR montre que les lésions histologiques du clou de Biskra ont une grande analogie avec celles obtenues au niveau des tubercules cutanés en général, et de ceux du lupus vulgaire en particulier.

En 1897, paraît dans les « Archives de VIRCHOW » un important travail de JOHANNA KUHN sur les altérations histologiques de la peau au cours du Bouton d'Orient.

Le matériel d'examen consistait en un bouton non ulcéré, au stade nodulaire.

Les principales altérations relevées par cet auteur consistent essentiellement en une multiplication diffuse des cellules du chorion, se manifestant plus fortement le long des vaisseaux sanguins et des orifices d'évacuation des glandes, et en la destruction massive des poils et des glandes sudoripares.

(1) LELOIR et VIDAL. — Traité descriptif des maladies de la peau — 1890 — Masson.

A la place de ces dernières, on voit dans le tissu sous-cutané des amas de leucocytes en forme de petites nodosités.

La prolifération cellulaire du chorion n'est pas due à la seule infiltration leucocytaire, mais y prennent également part les cellules aplaties du tissu de soutien.

Insistant sur la structure des nodosités du tissu sous-cutané, KUHN montre qu'il ne peut s'agir de follicules tuberculoïdes. Il n'y a pas de caséification, et l'on n'y peut mettre en évidence, ni cellules épithéliales, ni cellules géantes.

Malgré l'aspect peu caractéristique des altérations étudiées par cet auteur, sa conviction est pourtant qu'il s'agit là d'une affection spécifique dont il doit pouvoir être possible de préciser les caractères histologiques.

La description de SCHEUBE, en 1903, se rapproche davantage de la conception actuelle et a le mérite de mettre quelques points intéressants en relief.

Schématiquement, les lésions consistent en une importante masse nodulaire formée d'un tissu de granulation à cellules rondes, infiltrant le derme et le tissu sous-cutané, et renfermant quelques cellules géantes.

A la périphérie de ce nodule, les mêmes cellules forment de petits amas situés pour la plupart au voisinage des vaisseaux sanguins, des lymphatiques et des glandes sébacées.

Il existe dans toute la région un important oedème interstitiel et les tissus sont surchargés de fibrine (UNNA).

Les poils sont très atteints et leurs gaines ont subi la transformation cornée.

SCHEUBE insiste enfin, tout particulièrement, sur une prolifération endothéliale notable des vaisseaux sanguins, allant même jusqu'à leur oblitération complète.

A la même époque, LAZARUS BARLOW signale que la présence de globes cornés serait un des éléments importants du diagnostic histologique.

2° - Période Bactériologique

L'année 1903 marque une date dans l'histoire du Bouton d'Orient.

L'ère bactériologique commence, et c'est à JAMES HORNER WRIGHT, de Boston, que revient l'honneur de la découverte du parasite du Bouton d'Orient (Décembre 1903).

Pour conserver l'ordre chronologique, il nous faut mentionner ici le résultat de ses recherches, bien que de nombreux travaux postérieurs semblent ignorer cette découverte, et particulièrement l'importante étude de JEANSELME dans son « Cours de dermatologie exotique » n'en fait nulle mention.

Pour WRIGHT, la manifestation principale de la réaction leishmanienne est une hyperplasie endothéliale.

La lésion consiste essentiellement en une infiltration très extensive du chorion et des papilles par les cellules, s'accompagnant d'une dystrophie et d'une disparition de l'épiderme.

Les cellules infiltrantes sont les cellules du plasma, diverses variétés de cellules lymphoïdes et

de grandes cellules avec un seul noyau vésiculaire et un cytoplasme relativement abondant, dans lequel il y a un grand nombre de micro-organismes.

Ces grandes cellules sont très nombreuses et constituent la plus grande partie de l'infiltration. Ce seraient, pour l'auteur, des « cellules de prolifération endothéliale ».

L'interprétation anatomo-pathologique du Bouton d'Orient que donne, en 1904, JEANSELME dans son ouvrage, est le résultat d'un examen histo-bactériologique très poussé qu'il pratiqua avec H. DOMINICI.

Ces auteurs ont noté une hyperacanthose très marquée, avec parakératose. Cet épaissement explique le bourrelet qu'offre cliniquement la marge érythémateuse, et serait accentué par l'oedème intra-cellulaire qui va en diminuant des couches profondes aux couches superficielles.

Il existe une hyperplasie propre du stratum lucidum et adjonction des assises du stratum granulosum. Ce stratum lucidum est, de plus, encombré de blocs d'une substance réfringente qui sont probablement des produits de transformation de l'éleïdine et déjà signalés par KUHN.

Au niveau de la zone sous-épidermique, nombreux petits îlots de nécrose à la périphérie desquels sont disposées des cellules géantes dérivant des cellules conjonctives hypertrophiées et organisées en granulomes d'aspect tuberculoïde.

Mais, à côté de ces processus hyperplasique et nécrotique, les auteurs signalent un processus inflammatoire.

L'appareil conjonctivo-vasculaire réagit par une diapédèse intense, déterminant une infiltration cel-

lulaire assez discrète dans le corps papillaire, beaucoup plus accusée dans la zone sous-épidermique et dans le chorion.

Tous les éléments de la série blanche sont ici reconnaissables, mais il faut noter particulièrement la présence de macrophages en nombre important.

L'inflammation se traduit également par une réaction endothéliale marquée. Les cellules du périthélium d'EBERTH participent à la tuméfaction générale des cellules conjonctives.

Voies sanguines et voies lymphatiques sont tapissées par un endothélium à cellules tuméfiées et sailant dans la lumière, avec tendance à l'oblitération des capillaires.

Et cette réaction est si étendue, affectant tout le système lymphatique, que JEANSELME la considère comme un caractère anatomo-pathologique fondamental.

« On n'a pas, à mon avis, suffisamment insisté
« sur cette atteinte des vaisseaux blancs et des ganglions ; c'est pourtant un symptôme qui possède
« une réelle valeur diagnostique. »

JAMES, en 1905, décrit l'évolution histologique du bouton. Il note la formation d'un tissu de granulation qui détermine une petite tumeur. Le nouveau tissu infiltre, détruit et remplace tous les éléments normaux de la peau. En comprimant l'épiderme, il détermine son atrophie et sa disparition, de telle sorte qu'un ulcère en résulte.

Le tissu de néoformation est constitué par de larges cellules endothéliales qui, pour la plupart, contiennent dans leur protoplasma des parasites en nombre énorme.

Il existe également de nombreuses cellules ressemblant à des lymphocytes, et rarement quelques polynucléaires.

L'absence ou la rareté de ces derniers éléments dans la lésion serait pour JAMES une caractéristique importante du bouton d'Orient.

Successivement, paraissent, en 1907, les travaux de SIR PATRICK MANSON, FIRTH, JACKSON.

MANSON, dont l'examen a porté sur un bouton au stade de papule, décrit la lésion typique, la granulome, et montre que l'infiltration du derme est surtout marquée autour des vaisseaux sanguins, lymphatiques et des glandes sudoripares.

FIRTH a également étudié la structure histologique du bouton au stade de début, avant l'ulcération, et met en garde contre une erreur de diagnostic possible avec la tuberculose cutanée ou la syphilis.

« La structure anatomique de la papule et de la
« peau environnante montre que le bouton d'Orient
« est un granulome typique. En fait, le plus élémentaire
« examen au microscope des lésions, montre qu'il s'agit d'une
« réaction contre quelque virus de faible virulence, qui détermine
« des changements granulomateux dans le chorion au dessous et
« autour de l'ulcération. »

JACKSON insiste sur l'hyperacanthose, qui n'aurait été jusque là suffisamment mise en relief.

Dans une revue générale, BROOKE, en 1908, reprend les recherches de CARTER, RIEHL, LELOIR, UNNA et KUHN. Il s'agit pour lui d'une inflammation banale séro-fibrineuse chronique. Les seuls caractères particuliers en sont une dilatation marquée des lymphas-

tiques, avec oedème important et une prolifération endothéliale des vaisseaux sanguins tendant souvent à leur oblitération.

Le travail le plus marquant de cette période est celui de NATTAN-LARRIER qui, pour la thèse inaugurale de LOGHMANN (1), pratiqua l'examen histologique de plusieurs boutons.

Les conclusions sont les suivantes :

« En résumé, la lésion du bouton d'Orient est
« essentiellement constituée à sa zone périphérique,
« par une hypertrophie de l'épiderme, un allonge-
« ment des papilles, et une infiltration de la couche
« sous papillaire, particulièrement accentuée au
« pourtour du tissu conjonctif para-vasculaire, et
« des glandes sudoripares.

« Cette infiltration se poursuit jusque dans la
« couche sus dermique, où elle est, il est vrai, assez
« discrète. Au pourtour de la lésion, dans la zone
« correspondante à l'épiderme relativement intact,
« l'infiltration du derme devient plus intense encore.

« Quant à l'ulcération elle-même, elle est formée
« au dépens du derme profondément infiltré d'élé-
« ments cellulaires, mononucléaires, macrophages,
« tissu conjonctif tuméfié au milieu duquel on a
« grand peine à reconnaître quelques fibrilles plus
« ou moins altérées par la transformation hyaline,
« mais dans lequel on reconnaît assez aisément des
« vaisseaux très fins dont la lumière est largement
« béante, tandis que leurs parois sont infiltrées de
« leucocytes. »

(1) LOGHMANN. — « Salek ». Thèse Paris, 1908.

Pour NATTAN-LARRIER donc il s'agit avant tout d'hyperacanthose, avec infiltration par un tissu de granulation.

S'il signale, lui aussi, l'artériolite des tissus profonds, il ne fait nulle mention de la structure tuberculoïde signalée par la majorité des auteurs.

Une partie importante de son étude est consacrée à la répartition des parasites à laquelle jusque là on a accordé peu d'importance. Il résume lui-même ainsi ses constatations :

« Dans les lésions, toute l'étendue de l'infiltration, « depuis l'ulcération jusqu'à la couche sous-dermi- « que contient des piroplasmes d'une netteté indis- « cutable.

« Ces piroplasmes, quelquefois libres, sont le plus « souvent contenus dans les cellules conjonctives, « endothéliales, vasculaires, ou dans les macropha- « ges. Il n'y en a ni dans les leucocytes, ni dans les « plasmazellen.

« Ils se trouvent en plus grande abondance au « pourtour de l'infiltration, on en trouve même dans « les régions où l'épiderme est encore intact, c'est « seulement dans la zone où les papilles sont oedé- « matiées sans qu'il existe d'infiltration leucocy- « taire que l'on cesse de voir des parasites.

« Ces constatations permettent, une fois de plus, « de se convaincre de la valeur étiologique du piro- « plasse de WRIGHT et permettent de mieux com- « prendre la propagation des lésions et la difficulté « du traitement de l'affection. »

En 1909, NATTAN-LARRIER reprend avec BUSSIÈRE l'étude de la répartition des leishmania sur quatre

boutons d'Orient recueillis à Bouchir par de larges biopsies.

Ils montrent que les macrophages qui renferment les leishmanias sont analogues à ceux que l'on observe dans la rate des sujets atteints de Kala-Azar.

Précisant davantage la topographie ils signalent la plus grande abondance des parasites à la périphérie de la lésion. Ils sont contenus dans des cellules conjonctives qui présentent alors des prolongements anastomotiques très longs.

L'endothélium capillaire sanguin peut en contenir. Et, revenant sur les précédentes constatations de l'un d'eux, ils écrivent : « C'est après de longues « et laborieuses recherches que nous avons découvert dans un capillaire sanguin deux leucocytes « polynucléaires qui, chacun, contenait une leishmania ».

Cette rareté semble confirmer les conclusions de JAMES.

BETTMANN et WASSIELEWSKI, 1909 (1), décrivent minutieusement l'action pathogène de la leishmania tropica (LAVERAN « les leishmanioses »).

Les lésions sont dues à deux phénomènes successifs. Dans un premier temps, formation de foyers d'infiltration dans la peau.

Ces foyers exercent une influence excitante sur l'accroissement du corps papillaire et sur les cellules de l'épiderme, si bien que les papilles et les cellules

(1) BETTMANN et WASSIELEWSKI. — Zür Kenntniss der Orient Beule und ihres Erregers. Arch. f. d. und Trop. Hyg., 1909, B. 5, p. 52.

épidermiques correspondantes acquièrent une longueur de 8 à 10 fois supérieure à la normale.

(Hyperacanthose des auteurs).

Les foyers d'infiltration augmentent de volume par l'adjonction de macrophages et de cellules du tissu conjonctif.

Les deux variétés de cellules sont envahies par les parasites, et cela contribue encore à l'accroissement des foyers d'infiltration : Le granulome est constitué.

Au centre du foyer principal, les parasites s'échappent des cellules hôtes détruites, envahissent de nouveaux éléments phagocytaires et donnent lieu à la formation d'infiltrations secondaires.

Puis, deuxième temps, ces foyers d'infiltration nécrosés se transforment en foyers inflammatoires et suppurent après la pénétration des bactéries de la peau.

Il en résulte un gonflement inflammatoire qui produit de l'oedème, la partie centrale du revêtement épidermique se détruit, une sécrétion d'abord séreuse, puis purulente s'établit, le bouton se transforme en ulcère.

BETTMANN et WASSIELEWSKI se sont donc surtout attachés à préciser la pathogénie de la lésion. A la même époque, JEANSELME et RIST publient une description analogue sur les lésions du tissu sous-épidermique, mais ils insistent sur les foyers de nécrose et la présence de cellules géantes non signalées par les précédents auteurs.

D'après MARZINOWSKI (Thèse, Moscou, 1909), les leishmania se trouvent surtout vers la périphérie du bouton ; elles se multipliaient pendant la première

et la seconde période de l'évolution du bouton d'Orient. Au moment de la troisième période elles deviennent de plus en plus rares et parfois sont difficilement mises en évidence.

C'est la première fois que l'attention est attiré sur ce fait sur lequel nous aurons l'occasion de revenir plus longuement.

Toujours en 1909, paraît dans le Bulletin de la Société de pathologie exotique, une importante étude de DOUGLAS THOMSON et BALFOUR (1) où ces auteurs décrivent la structure histologique de deux boutons à forme nodulaire sous-cutanée. Ils proposèrent pour cette forme anormale de Leishmaniose cutanée, le nom de « nodules de Leishman » (LAVERAN).

Leurs constatations ne sont pas absolument conformes aux descriptions faites jusqu'alors, bien que l'examen microscopique ait montré que le cytoplasme de nombreuses grandes cellules était bourré de leishmania.

A côté des lésions typiques du bouton d'Orient, hyperplasie dermique et infiltration par un tissu de granulation, ces auteurs signalent la présence de formations épidermiques (globes cornés), d'effraction du derme, donnant à la lésion les caractères d'un épithélioma spino-cellulaire.

LAZARUS BARLOW les avait déjà notées et les tenaient pour un élément certain du diagnostic.

En d'autres points, les lésions faisaient penser à un papillome. Et les auteurs rappellent qu'avant eux BITTER et FERGUSON avaient trouvé des leishmania dans un papillome ulcéré.

(1) THOMSON et BALFOUR. — Leishmaniose cutanée en Egypte. Bull. soc. path. exot., 8 déc. 1909,

En ce qui concerne la répartition des parasites, ils se trouvent inclus dans des cellules endothéliales ou des mononucléaires. Quelques-uns sont libres dans des capillaires dilatés dont certains sont le siège d'une endartérite nette.

Il est intéressant de noter que le deuxième bouton examiné évoluait depuis déjà quatre mois quand il fut excisé. Le nombre des parasites y était beaucoup moins grand que dans le premier nodule, plus jeune.

Retenons encore que les auteurs se sont demandés si la leishmania qui occasionnait les nodules sous-cutanés de leurs malades appartenait à une variété spéciale, ou si l'aspect si particulier de la lésion était dû, soit à l'atténuation du virus, soit à une infection secondaire.

Etudiant en grand détail les variétés cellulaires rencontrées au niveau du granulome, MARIANI montre, en 1914, qu'il est caractérisé par la prépondérance absolue des mononucléaires (moyens et grands) et des plasmazellen qui constituent la masse d'infiltration.

Il insiste également sur la richesse extraordinaire du nombre des vaisseaux sanguins et lymphatiques de néo-formation ; ces vaisseaux sont dilatés avec des endothéliums épaissis, mais sans autres altérations.

Les vaisseaux moyens et gros ne présenteraient pas trace d'endo ou de péri-vascularite.

Les réactions du système lymphatique au cours de la Leishmaniose cutanée ont été souvent l'objet de l'attention des auteurs. Nous en verrons l'importance au cours de l'étude histologique analytique. Signalons, dès à présent, que JEANSELME et LANGERON y

insistent, dans un mémoire à l'Académie de Médecine (1) : « La participation des lymphatiques au cours de la leishmaniose cutanée n'est pas une complication fortuite et accidentelle, mais un des éléments constitutants et presque nécessaires. »

Déjà, avant eux, GABBI et LACAVA avaient noté, dans leurs observations, que les ganglions voisins du bouton d'Orient sont légèrement augmentés de volume et leur consistance altérée ; des parasites de WRIGHT libres ont été trouvés dans leur pulpe.

ALMENARA GUILLERMO, en 1916, donne comme caractère pouvant servir de base à un diagnostic histologique, le fait que la leishmaniose cutanée est une métaplasie composée à type lymphoïde et plasmatique.

Dans l'article « Bouton d'Orient » du traité de GRALL et CLARAC (1919), BUSSIÈRE insiste sur les lésions vasculaires, en particulier sur la « capillarite oblitérante » de NATTAN-LARRIER.

Son hypothèse sur l'action pathogène de la leishmaniose est intéressante à noter.

Il suppose que le parasite se fixe tout d'abord dans le corps réticulaire du derme et dans le chorion. Et la formation de la papule, du granulome, correspondrait précisément à sa multiplication sur place et à la réaction de défense de l'organisme contre cette invasion des tissus, par une exsudation plus ou moins abondante de fibrine, comme l'a montré UNNA.

En 1921, paraissent les travaux de DONAGH montrant que s'il est parfois difficile du point de vue

(1) Bulletin de l'Académie de Médecine, p. 92, 28 juillet 1914,

clinique de poser un diagnostic certain entre les syphilides et certaines formes du bouton d'Orient, les lésions histologiques de cette dermatose peuvent aussi quelquefois être difficilement distinguées d'avec les altérations syphilitiques.

En 1921 toujours, KYRLE et REENSTIERNA (1) montrent la variation de la structure histologique des lésions avec le stade évolutif du bouton et du nombre des parasites qu'il contient.

Nous nous réservons d'analyser plus avant ce travail, à propos de l'étude expérimentale de la leishmaniose cutanée.

C. LOMBARDO insiste également sur cette transformation de la structure du clou de Biskra au fur et à mesure de son vieillissement.

Les articles de P. VIGNE et PRINGAULT (2) parus en 1923 et 1924 constituent une importante source de documentation. Le nombre des biopsies que ces auteurs ont été assez heureux pour pouvoir pratiquer, permet de préciser bien des notions d'ordre histologique.

Ils étudient, dans un premier article, la forme nodulaire du bouton d'Orient. Il s'agissait cliniquement d'une petite nodosité sous dermique survenue chez un malade ayant eu plusieurs boutons, tous excisés. Cette tumeur avait été prise pour un ganglion, mais l'examen montra qu'elle n'en avait nullement les caractères histologiques.

(1) KYRLE et REENSTIERNA. — Anatomisch. exper. studien über Aleppo-Beule. Arch. f. Derm. u. Syph., 1921, T. CXXVIII.

(2) P VIGNE et PRINGAULT. — Bull. soc. fr. Derm. et Syph. 8 février 1923. Annales de Derm. et Syph. Avril 1924,

Il s'agissait d'une formation nodulaire encapsulée, située dans le tissu cellulaire sous cutané, sous un épiderme et un derme ne montrant rien d'anormal.

La structure de ce nodule est homogène, sauf au centre, qui est occupé par un îlot amorphe et nécrosé, et présente les caractères d'un granulome dont les éléments constitutifs sont les suivants :

Cellules embryonnaires ; cellules épithélioïdes ; grosses cellules à noyau volumineux et quelques cellules conjonctives hypertrophiées. Très rares polynucléaires, ni plasmocytes, ni labrocytes.

Autour de cette formation nodulaire, une couronne de petits nodules formés de cellules embryonnaires mélangées de cellules épithélioïdes.

On note des cellules géantes dans ces nodules, alors qu'il n'en existe pas dans le principal.

Les caractères de cette lésion sont, en définitive, ceux d'une lésion tuberculoïde, l'aspect rappelant celui des syphilides tertiaires (forme tuberculoïde caseifiante progressive décrite par NICOLAS et FAVRE avec cette différence que les coupes étudiées ne contenaient pas de cellules plasmatiques.

Un second mémoire ne concerne pas moins de 14 biopsies pratiquées chez plusieurs individus, sur des boutons d'âge différent.

Les auteurs confirment, en certains points, les conclusions des travaux déjà existants dans la littérature.

Le principal caractère histologique de l'ulcération cutanée leishmanienne, est la structure tuberculoïde constante.

Si l'hyperacanthose se trouve communément dans les boutons à la période d'état et d'ulcération (JEANSELME), il n'en est pas ainsi dans les stades de début où l'épithélium est constamment aminci. « Il semble « que cette hyperacanthose soit le fait d'une réaction secondaire et assez tardive de l'épithélium ».

Les cellules géantes signalées comme constantes par REINHARDT, SCHEUBE, JEANSELME, existent sur toutes les coupes, mais seulement dans les nodules de la périphérie du granulome.

Les auteurs n'ont jamais rencontré les globes épidermiques et les formations néoplasiques décrites par DOUGLAS THOMSON et BALFOUR, et FERGUSON et RICHARDS.

En ce qui concerne la répartition des parasites, ils ne partagent pas l'opinion selon laquelle les leishmanias sont surtout abondantes à la périphérie et dans la profondeur (MARZINOWSKI, NATTAN-LARRIER et BUSSIÈRE).

La zone parasitée ne dépassait pas pour eux les deux tiers de la superficie totale du granulome. Il n'a pas été trouvé de parasite dans l'endothélium des vaisseaux, mais on en rencontre dans la lumière, inclus dans les globules blancs.

Avec les travaux de LAFERAN et ceux de KYRIE et REENSTIERNA, l'étude histologique du bouton d'Orient était entrée dans une phase nouvelle, la phase expérimentale.

En suivant systématiquement l'évolution du bouton expérimental chez l'homme et les animaux, des données importantes sont mises en relief qui éclairent d'un jour nouveau la pathogénie de cette dermatose.

Congues dans ce sens, les recherches de ADLER et THEODOR (1) de l'Institut Microbiologique de Jérusalem, (1927), montrent que la description histologique de la leishmaniose cutanée expérimentale est semblable à celle des cas d'infection naturelle.

Deux examens ont porté sur des boutons d'âge différent et ont permis de mettre en évidence le fait qu'il n'y a aucune relation de cause à effet entre l'importance de l'infiltration de cellules endothéliales (qui commence toujours autour d'un capillaire) et le nombre des leishmanias.

La présence sur les différentes préparations, de cellules géantes, prouverait que les différences histologiques, comme les différences cliniques, ne sont pas dûes à des variations dans le cycle évolutif de *Leishmania Tropica*, mais dépendent entièrement de la réaction de l'individu infecté.

En 1928, JEANSELME, HUET et HOROWITZ (2) rapportent une observation intéressante mettant en relief l'importance des états lymphantigiques déjà décrits par JEANSELME (1904).

Il s'agit d'un cas de bouton d'Orient de la main évoluant en un mois, avec une période pré-ulcéreuse prolongée de 5 mois.

Ce bouton s'accompagne à la période d'ulcération d'une lymphangite réticulée du dos, de la main et de de l'avant bras. Un examen histologique fut pratiqué

(1) ADLER et THÉODOR. — *Annals of Trop. Med. a paras.* Vol. XXI, Juillet 1927.

(2) JEANSELME, HUET et HOROWITZ. — Un cas de B. d'O. accompagné de lymphangite scléreuse réticulée de l'avant-bras. *Bull. soc. fr. Derm. et Syph.*, mars 1928.

de l'ulcération de la main et d'un nodule scléreux au niveau de l'avant-bras.

Les lésions se sont révélées avoir la structure tuberculoïde typique, et au niveau du nodule scléreux se retrouve une structure analogue à celle de l'infiltrat dermique.

Cette observation prouve qu'il existe donc réellement des lymphangites à *Leishmania*, mais jamais à la connaissance des auteurs n'ont été constatées ni décrites, des lymphangites d'évolution si torpide, véritablement aphlegmasiques et scléreuses, cantonnées au niveau des fines ramifications du réseau de l'avant-bras, comme en présentait leur malade.

Un article de CUNHA MOTA dans « Brasil Médico » 1928, met en doute la valeur diagnostique de la cellule géante.

« Dans la leishmaniose cutanée la réaction cellulaire peut être surtout une formation de cellules géantes.

« Les cellules géantes qui ne sont aucunement engendrées par la réaction leishmanienne, peuvent être dûes à la présence de corps étrangers dans les lésions ».

« Quand ces cellules apparaissent dans des lésions qui sont en voie de cicatrisation, leur origine est toujours douteuse ».

Ch. JOYEUX, en 1928 (1), attire le premier l'attention sur la réaction du système réticulo-endothélial au cours de la leishmaniose cutanée.

(1) CH. JOYEUX. — Travaux récents sur les leishmanioses cutanées. Rev. prat. mal. pays chauds, n° 12, 1928.

« Un autre point commun des leishmanioses cutanées et viscérales, est l'identité des processus anatomopathologiques. LETULLE avait déjà remarqué que le Kala-Azar et le bouton d'Orient répondent à une lésion inflammatoire assez spéciale, caractérisée par la mise en activité de l'ensemble des macrophages contenus dans les régions où se localise le parasite.

« Actuellement, les auteurs insistent sur les lésions endothéliales, au moins au début des accidents.

« Les récents travaux sur le Système réticulo-endothélial semblent établir que c'est lui qui est particulièrement touché par les leishmanias se fixant sur ces cellules ».

PITALUGA étudiant la maladie en Espagne la considère comme un blocage du système réticulo-endothélial, qui serait la lésion essentielle.

F. MESNIL estime toutefois trop exclusive cette manière de voir. Les leucocytes polynucléaires sont aussi parasités, d'où le terme de « phagocytozoaires » proposé par cet auteur pour les leishmanias.

Ces lésions s'observent aussi d'après CASH et HU dans le système réticulo-endothélial de l'animal inoculé expérimentalement (*Cricetulus griseus*).

Au cours d'un travail expérimental sur la leishmaniose cutanée chez le chien sur lequel nous aurons l'occasion de revenir longuement, MILLS, MACHATIE et CHADWICK (1) (1930) étudient trois types de bouton :

— Un bouton au stade de papule, perceptible seulement à la palpation ;

(1) MILLS, MACHATIE et CHADWICK. — Transactions Roy. Soc. Trop. Med. & Hyg., juin 1930.

- Un nodule superficiel non ulcéré ;
- Un nodule ulcéré.

Ils formulèrent les conclusions suivantes : que l'allure histopathologique et l'évolution générale des lésions chez le chien correspondent à celles observées au cours de la leishmaniose cutanée humaine.

Le développement du granulome central est le résultat d'une concentration locale de grandes cellules macrophagiques contenant les leishmanias.

Dans les lésions bien développées, les parasites dégénèrent progressivement et leur nombre diminue.

Dans aucun cas il n'a été observé de cellules géantes.

Les formes anatomo cliniques du bouton d'Orient ont été particulièrement bien décrites par NICOLAS et MASSIA (1930) (1), PANAGIOTIS PHOTINOS (2) (1930 et 1931).

Les premiers se sont attachés au diagnostic de la forme lupoïde et donnent les caractères différentiels d'avec le lupus basés sur la richesse en cellules plasmiques de l'infiltrat.

PHOTINOS décrit minutieusement la forme infiltrée non ulcéreuse dont l'aspect rappelle les syphilides papuleuses de certains lupus.

A. DUPONT (1930) précise que jusque là on a signalé l'aspect tuberculeux gommeux ou lupique que peut prendre essentiellement la structure du Bouton

(1) NICOLAS et MASSIA. — Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph., 1930, juin.

(2) PHOTINOS PANAGIOTIS. — Ann. Derm. et Syph., n° 11, 1930.

d'Orient. Mais il n'avait pas encore été relevé l'aspect que donne la sarcoïde dermique de BOECK. L'auteur en rapporte un beau cas qui fit l'objet d'une erreur de diagnostic.

Il confirme en outre les idées de KYRLE et REENSTIERNNA concernant la répartition des parasites dans les lésions, et la signification de la transformation de la structure qui, de granulomateuse, devient tuberculoïde.

« ... De ceci il est permis de conclure (répartition « des leishmanias) que les leishmanias arrivées dans « les tissus, sont phagocytées, soit par les macro- « phages, soit par de simples fibroblastes, et que, « à la fin de ce processus, les parasites sont élimi- « nés au moment où les cellules prennent le type « épithélioïde ».

Un bel article de FALCHI (1) (1932) souligne les variations de structure histologique du bouton d'Orient, et leur interprétation. L'auteur pense que le passage du simple granulome à la structure tuberculoïde est lié au développement de l'état allergique histogène et tumoral et non à la durée de la lésion.

Il considère cette affection comme une réticulo-endothéliose, au même titre que la tuberculose et la syphilis.

Mentionnons enfin les derniers travaux parus sur les formes pathologiques de la leishmaniose cutanée. GOUGEROT, CARTEAUD, LORTAD-JACOB (1933) décrivent la forme atypique papulo-squameuse non ulcéreuse, signalée pour la première fois en 1920

(1) FALCHI. — Giorn. Ital. di dermat. e sifil., LXVIII, oct. 1932. Considerazioni cliniche e istopatologiche sulle leishmaniosi cutanea.

par RAVAUT et retrouvée plusieurs fois par GOUGEROT. Le diagnostic en est parfois difficile à faire avec un lupus ou une sarcoïde lupoïde.

J. MONTPELLIER et J. FRANÇOIS (2) soulignent en 1934 les caractères histologiques particuliers de la squame-croûte du bouton d'Orient, dont MONTPELLIER avait, dès 1925, montré la valeur diagnostique.

A la réunion dermatologique de Strasbourg de cette année (mai), A. DUPONT revient sur la structure histologique du sarcoïde de BOECK.

.*.

Avant que d'aborder l'étude analytique des lésions histologiques du bouton d'Orient, faisons rapidement le point des notions originales que les auteurs ont fourni à la question et que nous avons exposées dans cet historique à dessein développé.

Le premier fait mis en évidence est l'*hyperplasie* dermique déterminant de l'*hyperacanthose* (KELSCH, PONCET, LOLOIR, JEANSELME, JACKSON, NATTAN-LARRIER), à laquelle s'ajoute bientôt celle de la structure granulomateuse (CARTER, RIEHL).

L'infiltration est formée de cellules rondes et siége surtout autour des capillaires et des glandes sébacées (KUHN, MANSON).

Mais rapidement la *structure tuberculoïde* devient une notion communément admise avec la mise en évidence de cellules épithélioïdes et d'une réaction endothéliale franche (RIEHL, LOLOIR et VIDAL, WRIGHT). La présence de *cellules géantes* affirme encore ce caractère (RIEHL, SCHEUBE, JEANSELME,

(2) « Algérie Médicale », mai 1934.

BORDIER, JEANSELME et LANGERON, GABBI et LACAVA), de même que celle des capillaires (NATTAN-LARRIER, BUSSIERE).

Les caractères histologiques permettant un diagnostic différentiel avec les lésions lupiques ou syphilitiques font l'objet de nombreux travaux (LELOIR, KUNN, FIRTH, DONAGH).

Non moins nombreux sont ceux qui s'attachent à la description des *formes histologiques* (LAZARUS-BARLOW, THOMSON et BALFOUR, BITTER et FERGUSON, NICOLAS et MASSIA, PHOTINOS, DUPONT, GOUGEROT).

La phase expérimentale, avec JEANSELME, KYRLE et REENSTIERNA, ADLER et THEODOR, MILLS, éclaire d'un jour nouveau la pathogénie du bouton d'Orient à la faveur de l'étude de l'évolution des lésions chez l'animal.

Mais la notion intéressante mise récemment en évidence est celle du rôle joué par le tissu réticulo-endothélial au cours de la réaction leishmanienne.

Le Bouton d'Orient peut-il être rangé dans le cadre des réticulo-endothélioses (JOYEUX, PITTALUGA, CASH et HU, FALCHI), au même titre que la syphilis et la tuberculose ?

Etude
Histologique Analytique

I. - Lésion Cutanée

A. — DESCRIPTION DES LÉSIONS TYPES

1^o - Période de début

Pour la majorité des auteurs, le bouton d'Orient se présenterait au début comme une petite papule prurigineuse, de couleur rouge foncé. Il existe une induration bien définie, et la ligne de contact avec la peau saine est marquée par une zone congestive. Cette papule s'accroît progressivement et se couvre de petites squames blanchâtres. Les observations de boutons d'Orient expérimentaux confirment entièrement cette description.

Structure générale

A la coupe, la lésion affecte la forme d'un cône à base épidermique, dont la tranche de section est brillante et rosée.

L'examen microscopique montre à un faible grossissement qu'il s'agit d'un tissu de granulation infiltrant le derme, sous un épithélium très aminci.

La masse principale constitue un véritable granulome dont la profondeur correspond approximativement à la longueur de la trompe du phlébotome (MILLS, MACHATIE et CHADWICK).

Autour de ce granulome on note une série de petits îlots dont la structure consiste en trois ou quatre amas de petites cellules à des stades de développement variables,

Structure détaillée

a) L'EPITHÉLIUM est très aminci au niveau de la lésion et n'est généralement constitué que de trois ou quatre assises de cellules aplaties, aux noyaux bien colorés, ou accusant une dégénérescence colloïde, trouble, avec pycnose. Les espaces intercellulaires sont généralement peu visibles ; ils peuvent être distendus par de l'oedème.

Sur les bords de la lésion, cet épithélium offre ordinairement une réaction acanthosique, et pousse des prolongements dans le derme.

Le stratum granulosum a le plus souvent disparu ou, plus exactement est remplacé par une sorte de lame dense d'apparence amorphe due au tassement par les éléments sous-jacents.

La basale, quand elle persiste encore, est disloquée par les cellules migratrices venues du granulome.

La zone sous-épidermique montre une légère infiltration périvasculaire de cellules rondes.

b) CORPS PAPILLAIRE ET DERME. — Ils sont infiltrés sur toute leur profondeur par un tissu de granulation formé par la confluence de plusieurs îlots cellulaires.

Certains de ces îlots se sont développés au voisinage d'un petit capillaire sanguin et montrent un infiltrat de cellules plasmatiques, de grands histiocytes contenant des leishmanias dans leur protoplasma, et de rares lymphocytes.

Le granulome primordial est constitué par une plage centrale syncytiale de grands macrophages

presque tous parasités, qu'entoure une zone d'infiltration dense de cellules rondes embryonnaires.

Irrégulièrement réparties dans la masse, on trouve quelques cellules plasmatiques et de petits lymphocytes. Il ne s'y rencontre ni labrocytes, ni polynucléaires, au moins au début, avant toute ulcération.

Tout autour de la lésion et isolés d'elle par des tractus fibro-conjonctifs, on note des nodules formés d'une couronne de cellules lymphoïdes, enserrant un amas de cellules épithélioïdes. On peut, dès ce stade, les voir se grouper en cellules géantes typiques, parfois en grand nombre (VIGNE et PRINGAULT).

Ces nodules ne pénètrent généralement pas l'hypoderme qui est peu infiltré.

Le derme dans le voisinage devient oedémateux, et une infiltration active de macrophages parasités est observée entre les éléments du tissu fibreux.

Les vaisseaux, surtout dans la zone juxta-lésionnelle, sont presque toujours dilatés, et gorgés de sang. On y trouve souvent des polynucléaires.

2^e - Période d'état

Nous ne décrivons pas l'allure microscopique que revêt le bouton d'Orient complètement évolué au stade de l'ulcération. Ceci relève de la clinique. Signalons toutefois que la présence de la croûte sur l'ulcération n'est pas absolument constante.

Elle peut tomber et laisser une ulcération qui en imposera parfois pour une ulcération persistante d'autre nature (par exemple syphilitique),

Structure générale

Hyperacanthose des bords de la lésion qui produit un bourrelet érythémateux. Examinée à l'œil nu, la préparation montre que l'épiderme normal a une structure poreuse, tandis que la zone malade est épaissie et non transparente (KUHN).

Un faible grossissement révèle un infiltrat cellulaire dense occupant toute la région correspondant au plateau saillant. Cet infiltrat massif est cependant parcouru dans sa profondeur par des traînées fibro-conjonctives assez denses, qui le fragmentent en des sortes d'îlots.

Tout à fait en bordure de cette masse centrale, on note un essaimage de petits îlots cellulaires que l'on retrouve, discrets, jusque dans le tissu adipeux et le tissu musculaire.

Sur les bords de la lésion, en surface, les îlots sont plus nombreux, essaimés dans le chorion.

Au niveau de la zone périphérique, les papilles dermiques s'allongent, et peuvent présenter une hauteur huit à dix fois plus considérable que normalement (NATTAN-LARRIER).

Le réseau de MALPIGHI montre en cette région une exubérance qui devient particulièrement remarquable par la profondeur des prolongements interpapillaires.

Ces prolongements sont larges et ramifiés dans le derme comme cela s'observe dans certaines affections cutanées dermiques, tendant à prendre la disposition papillomateuse. Et, de fait, cette réaction est parfois si marquée, que certains auteurs ont pu prendre pour un papillome ulcéré une lésion cutanée

où les leishmanias furent mises en évidence (BITTER et FERGUSON).

Structure détaillée

Elle offre à considérer d'une part, le bourrelet érythémateux qui entoure l'ulcération et l'épithélium, et, d'autre part, la lésion proprement dite qui s'exteriorise par cette ulcération.

a) LE BOURRELET. — Il est dû à l'hyperacanthose de l'épithélium avec transformation parakératosique, à laquelle s'ajoute dans la profondeur de l'hyperpapillomatose. Pour VIGNE et PRINGAULT, cette hyperacanthose n'existe qu'à la période d'ulcération.

b) EPITHÉLIUM

1) *Au voisinage de l'ulcération.* — Il est en profond remaniement. Si la couche génératrice ne présente pas d'altérations manifestes, sinon une transformation cubique des cellules, celles du stratum malpighien sont considérablement hypertrophiées.

Elles prennent un aspect mucoïde, clair, hyalin, avec noyaux vésiculeux.

Il existe de l'oedème intracellulaire et de l'oedème interstitiel, avec surproduction d'éléidine, dont les produits de transformation encombrant les cellules sous forme de ces blocs hyalins qui ont longtemps intrigué les auteurs (JEANSELME).

Les strates superficielles, enfin, sont formées de cellules largement vacuolaires qui deviennent en surface parakératosiques et riches en sérum coagulé.

2) *Au niveau de l'ulcération.* — L'épithélium n'existe pour ainsi dire plus et semble avoir été rongé

par le granulome qui est alors en contact direct avec l'extérieur.

Dans les points où il a persisté, il est très aminci, réduit souvent à une simple couche cornée reposant sur la couche génératrice. Il jette dans la profondeur des digitations filiformes, irrégulières, disloquées par l'infiltrat.

Intéressées transversalement, ces digitations peuvent apparaître sous forme d'îlots arrondis, rappelant un globe corné et que des coupes sériées montrent nettement reliés à l'épithélium de surface. Pour certains, cette disposition aurait une grande valeur diagnostique (LAZARUS-BARLOW).

c) CORPS PAPILLAIRE ET DERME

1) *Morphologie générale.* — Le chorion est considérablement épaissi par l'infiltrat dense et massif dont il est le siège.

Cet infiltrat se présente sous la forme de nodules qui dépassent rarement en profondeur la zone des glandes sudoripares. Il les suit, forme à leur pourtour des placards plus ou moins denses, tandis que les fibrilles conjonctives qui les entourent à distance sont modérément infiltrés (NATTAN-LARRIER).

La disposition la plus fréquente consiste en une vaste plage centrale, le granulome typique, qu'entourent de nombreux nodules granuleux essaimés dans le derme et dans la couche papillaire.

Ces nodules ont la même disposition qu'au stade de début, mais leur confluence est plus accusée et se traduit par l'augmentation en surface du granulome central.

Leur constitution est typique et rappelle le follicule de KOSTER.

2) *Cytologie*. — On relève plusieurs types d'éléments cellulaires :

a) Les uns à noyaux arrondis, fortement colorés, lymphocytoïdes (cellules embryonnaires), disposés en couronne plus ou moins complète.

b) A l'intérieur de ces couronnes, des éléments à protoplasma abondant offrant sur nos préparations les caractères suivants :

Cellules à noyaux plutôt volumineux, arrondis, allongés ou boudinés, parfois réniformes ou encochés, à chromatine poussiéreuse, avec une masse nucléaire ou deux, une membrane accusée ; le protoplasma est abondant, coloré en rose par l'éosine, à contours peu précis, grossièrement granuleux. On peut y distinguer parfois une partie endoplasmique.

Ces éléments n'offrent pas de limites discernables, mais forment une sorte de vaste syncytium. En bordure de l'exoplasme de nombreux éléments, on note de très fins linéaments irréguliers, parcellaires, offrant les caractères tinctoriaux du collagène. Il s'agit de cellules épithélioïdes.

Certaines d'entre elles ont un protoplasma clair, quasi vide, avec un noyau s'éclaircissant de plus en plus, le tout paraissant marquer une dégénérescence.

c) Intriqués parmi ces éléments d'une manière irrégulière, souvent en plages, on retrouve des cellules de type lymphocytoïde et quelques éléments plasmocytaires. Pas de mastzellen.

d) La présence de cellules géantes dans ces formations nodulaires est fréquente, mais ne doit pas être

1. — *Éléments fixes en stimulus, en vue de mobilisation.* (Noyau rond ou ovoïde, moyennement foncé, une à deux masses nucléolées. Protoplasma sombre).
2. — *Éléments histiocytaires mobilisés.*
3. — *Macrophage vacuolaire*
4. — *Macrophage bourré de leishmanias.*
5. — *Cellule ronde basophile.* (Élément réactionnel embryonnaire).
6. — *Cellules épithélioïdes.*
7. — *Cellule géante multinucléée.* (Noyaux très foncés, en tâche d'encre, protoplasme acidophile granuleux. Contours peu accusés).
8. — *Cellule géante.* (Noyaux nucléolés. Aspect caséeux du protoplasma acidophile. Limites peu précises).
9. — *Hématie* (Echelle).

CAPILLAIRE :

1. — *Cellule en stimulus.* (Noyau rond, ovoïde nucléolé chromatine très finement poussiéreuse, protoplasme sombre).
2. — *Cellule endothéliale au repos.*
3. — *Polynucléaires en migration.*
4. — *Cellule lymphocytaire.*
5. — *Hématies.*

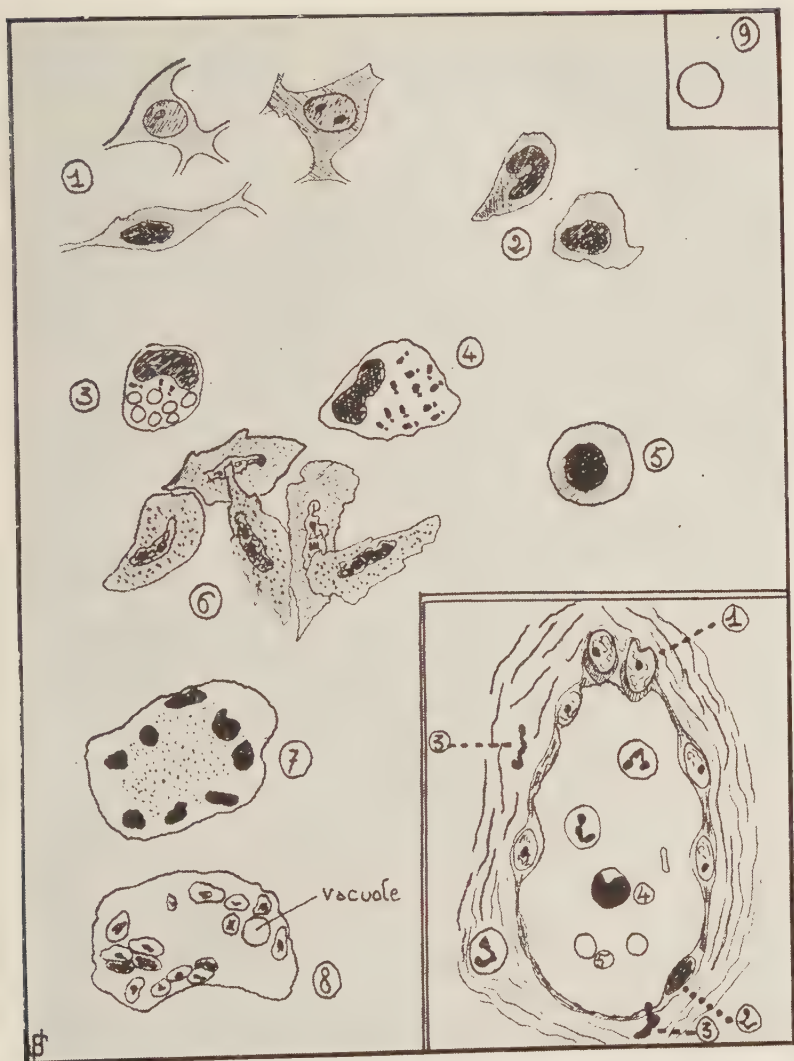


PLANCHE I

Quelques éléments cellulaires le plus fréquemment rencontrés sur nos coupes

En bas à droite : Capillaire de la partie superficielle du derme, en réaction inflammatoire.

considérée comme un caractère constant comme le voudrait SCHEUBE. Il nous est arrivé de n'en point rencontrer une seule sur diverses préparations de boutons d'âge différent.

Pour certains auteurs (JEANSELME, BROOKE, UNNA), il y aurait une évolution nécrotique constante du centre de ces nodules.

Ils seraient alors constitués ainsi : Petits îlots de nécrose renfermant un exsudat fibrineux et des débris nucléaires. Autour se groupent des cellules géantes tuberculoïdes à noyaux multiples, d'autres moins évoluées à gros noyaux bourgeonnants.

En surface, près de l'épiderme, il n'est pas rare que l'infiltrat soit plus lâche, comme noyé dans un tissu oedémateux fibrinoïde. Dans cette zone de surface on constate la présence de petits îlots de nécrose constitués par des éléments conjonctifs en voie de dégénérescence mélangés à un exsudat fibrineux, des globules rouges et des polynucléaires neutrophiles.

3) *Mécanisme de l'ulcération.* — L'accroissement progressif du granulome détermine un tassement et un refoulement des éléments environnants, surtout en surface.

Il en résulte une ulcération dont le processus est le suivant : (NATTAN-LARRIER).

« La couche épithéliale, reposant sur le chorion
« infiltré et tuméfié, se laisse distendre et s'amincit.
« Les cellules de la couche basale perdent leur dis-
« position en palissade et sont dissociées par l'af-
« flux de leucocytes polynucléaires. Les cellules épi-
« théliales se creusent de vacuoles et se nécrosent ;
« dans leurs intervalles s'accumulent des polynu-

« claires qui forment parfois de petits amas conglomérés. »

L'épithélium n'est bientôt plus représenté que par des cellules rameuses intercalées entre les globules blancs, et par une mince couche superficielle dont les éléments allongés, tassés, lamelleux et mal colorables, finissent par disparaître.

La surface de l'ulcération est alors formée par un réseau fibrineux, composé de filaments et de blocs découpés où s'enclavent des polynucléaires altérés, quelques mononucléaires et un petit nombre de globules rouges.

D'après CORNWALL, la destruction de l'épiderme serait due à une altération de la nutrition lors de l'atteinte de la couche de MALPIGHI par la poussée de la masse endothéliale parasitée. Ce processus favoriserait le passage à travers l'épithélium aminci de microbes pyogènes exogènes, d'où une ulcération au cours de laquelle sont détruits les parasites.

L'ulcération ne serait en somme qu'un processus de guérison brutal. Et l'on peut se demander s'il n'y a pas là l'analogie en quelque sorte du phénomène de KOCH.

4) *Lésions des annexes.* — Mais cette action destructrice du granulome ne se limite pas aux seuls éléments tissulaires. Les annexes de la peau subissent également des transformations.

KUHN a longuement insisté sur les lésions des poils et de leurs follicules. Celles-ci se traduisent par une transformation cornée des gaines interdisant toute repousse ultérieure et expliquant les cicatrices sans poils. Nous avons souvent noté cette hypertrophie cornée des ostia folliculaires.

Les formations glandulaires sont, en général, peu touchées, mais sont assez souvent entourées par une gaine d'éléments embryonnaires.

En allant de la partie extérieure presque saine, à la partie fortement infiltrée, on observe que les glandes sudoripares, intactes dans la première région, sont peu à peu et toujours davantage, infiltrées. Leur structure histologique disparaît progressivement pour faire place à une infiltration de cellules embryonnaires.

Et dans certains des nodules disséminés dans le chorion, un fort grossissement permet de retrouver des cellules de forme encore circulaire, à noyau périphérique, qui sont le vestige des tubes disloqués par l'infiltrat.

Les autres éléments du chorion, en particulier les nerfs, sont le plus souvent intacts.

5) *Réaction de l'appareil conjonctivo-vasculaire.*
— Toutes ces lésions précédemment étudiées sont en somme le fait de l'infiltration lymphocytaire auquel se surajoute un processus de nécrose dont l'aboutissant est l'ulcération.

Une place à part doit être réservée au processus inflammatoire se traduisant par les réactions de l'appareil conjonctivo-vasculaire.

Presque tous les auteurs ont bien décrit les phénomènes dont le système capillaire est le siège et qui vont jusqu'à l'endothélite oblitérante.

« ...Les cellules du périthélium d'EBERTH participent à la tuméfaction générale des cellules conjonctives. Aussi voit-on des capillaires à parois épaissies, formées de deux ou trois rangées de

« cellules conjonctives hypertrophiées. Les capillaires sanguins sont bourrés de globules rouges et certains renferment des leucocytes polynucléaires en plus grand nombre qu'à l'état normal. Les capillaires lymphatiques sont énormément distendus. Voies sanguines et lymphatiques sont tapissées par un endothélium à cellules tuméfiées et sailantes dans la cavité vasculaire. Par le grand nombre des capillaires, par la délicatesse du stroma conjonctif, ce tissu rappelle, en certains points, la structure des bourgeons charnus. » (JEANSELME).

Nous aurons l'occasion de revenir plus loin sur l'atteinte du système lymphatique.

Au sein du granulome, on ne rencontre pas de vaisseaux, sauf, comme l'on signalé VIGNE et PRINGAULT, tout à fait en surface sous l'épithélium. Ils sont alors très ténus, avec un simple endothélium, leur lumière est largement béante et gorgée de sang.

Quelques-uns peuvent présenter une infiltration leucocytaire nette.

Nous avons fréquemment noté sur nos préparations une réaction hyperplasique diffuse des cellules réticulées, dans les points où la structure du chorio était encore reconnaissable.

Nombre d'auteurs ont signalé ces lésions réticulaires, au moins au début de l'affection. Insistant sur l'identité des processus anatomo-pathologiques entre les leishmanioses cutanées et le Kala-Azar. LETULLE a montré que le Bouton d'Orient répondait à une lésion inflammatoire assez spéciale caractérisée par la mise en activité de macrophages, dans les régions où se localise le parasite.

CASH et HU insistent également sur cette notion de l'envahissement du système réticulé qui se traduit par une réaction histiocytaire importante.

d) CROUTE. — La grande valeur diagnostique du signe de la « herse » ou signe de MONTPELLIER nous a incité à en préciser les caractères cliniques et histologiques.

Nous transcrivons ici la description que nous en avons faite avec notre Maître.

Il s'agit d'une squame-croûte, papyracée sur les bords, plus épaisse au centre, et quelque peu mélancérique parfois, enchâssée dans l'ulcération centrale qui marque le plus souvent l'acumen de la lésion.

Fort adhérente, elle résiste à la curette ou à la pince qui s'applique à l'arracher. Extirpée avec précaution, elle montre à sa face inférieure une série de stalactites, filiformes, contournées, massuées. Ce sont ces digitations qui, imbriquées dans les interlignes des bourgeons papillomateux caractérisant le plus souvent le cratère central, déterminent cette adhérence.

Ainsi que l'un de nous l'a souligné en 1925, cet aspect rappelle la squame-croûte du lupus érythémateux fixe.

L'examen histologique montre qu'il s'agit d'une squame-croûte dont le corps est fait des trois processus habituels : hyperkératose (et dyskératose), exocytose et exosérose ; en somme, strates kératinisées et parakératinisées, semées de flaqes de sérosité coagulée et d'îlots et de traînées d'éléments diapédétiques.

On retrouve sur la face inférieure, modifiées, étirées, déformées, rompues même par endroits, les dernières couches malpighiennes de l'épiderme et la couche germinative, qui se poursuivent dans les digitations stalactiformes déjà décrites.

Ces digitations sont le plus souvent constituées par des sortes de perles cornées.

Enfin, cette lame épidermique résiduelle et ses prolongements digitiformes interpapillaires apparaissent, sur la croûte arrachée, irrégulièrement doublés de lambeaux de tissu granulomateux dermique qui, au cours de l'extirpation, ont suivi le tissu épithélial. Et c'est là un fait important car il permet souvent d'y mettre en évidence les corps de Leishman, absents dans le tissu épidermique.

3^e - Période de Terminaison

La difficulté de se procurer chez l'homme des biopsies suffisantes de bouton d'Orient au stade terminal, explique l'absence de documents histologiques concernant cette affection à la veille de sa guérison.

A cet égard, nous ne pouvions être plus heureux que nos devanciers. L'expérimentation, d'autre part, ne paraît pas s'être intéressée à ce côté de l'histologie de la leishmaniose cutanée.

Cliniquement, la période d'involution du bouton est caractérisée par une diminution notable du volume. Le bouton semble fondre. La croûte tombe, les bords s'affaissent, le fond de l'ulcération bourgeonne et il reste une cicatrice ombiliquée, quelquefois chéloïdienne, indélébile.

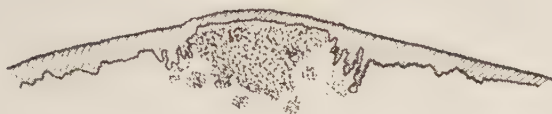
I. — *Bouton au stade de papule.*

- Epithélium légèrement aminci.
- Tissu de granulation infiltrant le derme.

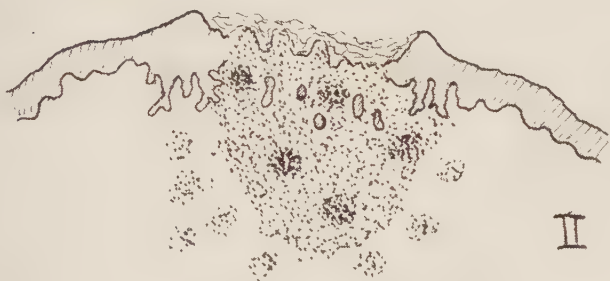
II. — *Bouton à la période d'état.*

- L'ulcération est constituée.
- L'épithélium est épaissi sur les bords de la lésion, il a disparu au niveau de l'ulcération.
- A noter :
 - le granulome central.
 - les foyers nodulaires périphériques.

III. — *Squame-croûte détachée de l'ulcération, noter les digitations en forme de stalactites, doublées de lambeaux de tissu granulomateux dermique. (C'est au niveau de ces lambeaux que l'on met souvent les leishmanias en évidence).*



I



II



III



PLANCHE II

Quel est le processus histologique qui préside à cette cicatrisation ? Evidemment, un processus de fibroblastose ainsi que pour tout granulome.

Reste à préciser quel est, dans cette fibroblastose collagénéisante, le rôle respectif des différents éléments qui entrent dans la constitution du granulome leishmanien.

Quel est le devenir et le rôle notamment des amas leishmaniens qui caractérisent la période avancée de l'affection ?

Toute discussion poursuivie dans ce sens serait actuellement hypothétique. Mieux vaut, pour les entamer, attendre de nouveaux documents.

B. — VARIÉTÉS HISTOLOGIQUES

Pour n'être pas aussi nombreuses que les formes cliniques — HIGOUMENAKIS en décrit dix-sept — les variétés histologiques qu'offre le bouton d'Orient n'en sont pas moins intéressantes à connaître.

Il est en effet parfois très difficile, en dehors de la constatation sur les coupes ou dans les frottis, de *leishmania tropica*, de poser histologiquement un diagnostic précis.

1) *Variété lupoïde*. — NICOLAS et MASSIA en ont publié, en 1930, une observation. Pour notre Maître, Monsieur le Professeur Agrégé MONTPELLIER, cette forme est fréquente, et le *lupus vulgaire* est la seule dermatose qui ressemble, souvent à s'y méprendre, au bouton d'Orient.

Quatre cas inédits en sont rapportés dans la Thèse d'OSMONT, 1933.

L'aspect topographique rappelle absolument celui de *lupus tuberculeux*.

Mais l'étude cytologique des formations folliculaires tuberculoïdes, reconnaît, au fort grossissement, que l'infiltrat de bordure est presque uniquement constitué par des plasmocytes ; les lymphocytes manquent à peu près complètement.

Cette constatation ne cadre guère avec l'étiologie lupique ; la mise en évidence de parasites dans les cellules épithélioïdes apporte un diagnostic formel.

Pour NICOLAS et MASSIA, lorsque la lésion n'est pas ulcérée, on constate la présence, dans les coupes, de zones claires contenant des macrophages polynucléés très visibles, alors qu'en général existe

un infiltrat dense à plasmatzellen. Sur une lésion ulcérée, les macrophages sont surtout constatés dans la sérosité recueillie par grattage.

2) *Variété rappelant les altérations syphilitiques.*
— Nous avons vu, au cours de l'étude des lésions types, que les amas de cellules réactionnelles et migratrices siégeaient électivement autour des vaisseaux et des glandes sudoripares.

Par ailleurs, les vaisseaux présentent fréquemment des lésions histologiques nettes : péri et endovasculite.

Ces faits ont amené certains auteurs, DONAGH en particulier, à insister sur la ressemblance des lésions du bouton d'Orient avec celles de la syphilis cutanée. Elle serait si marquée en certains cas, qu'elle permettrait de dire de façon très impropre du reste, que la syphilis est une « *Coccidiosis venerea* » et le bouton d'Orient une « *Coccidiosis avenerea* ».

Dans les cas de bouton d'Orient examinés par lui, DONAGH distingue trois zones ou couches histologiques différentes : l'externe est particulièrement riche en plasmocytes ; — la moyenne, en plasmocytes, lymphocytes et cellules épithélioïdes ; — l'interne, en cellules endothéliales presque exclusives.

Nous supposons qu'il s'agit là de la description d'un nodule développé autour d'un vaisseau dont la paroi est en réaction endothéliale intense.

Nous savons combien les caractères histologiques de l'inflammation syphilitique sont peu formels. Aussi, en dehors de toute considération clinique

d'une part, et de la constation des parasites d'autre part, il nous paraît difficile de trouver des appuis solides pour un diagnostic différentiel.

On peut, cependant, souligner un fait assez caractéristique :

La tendance à la fibroblastose qui s'affirme d'emblée dans tous les processus syphilomateux et qui manque dans le bouton d'Orient.

3) *Variété papillomateuse.* — Une forme verruqueuse à structure papillomateuse a été décrite par FERGUSSON et RICHARDS où l'aspect histologique était dû au développement considérable des prolongements papillaires épithéliaux.

Pour LAVERAN, cette forme doit être assimilée à la forme nodulaire de THOMSON et BALFOUR, qui constitue cependant une variété un peu spéciale : La variété épithéliomateuse.

Certaines biopsies ont permis de constater de très curieuses lésions ou s'associaient des formations épidermiques caractéristiques (globes cornés), à des altérations analogues à celles du bouton d'Orient.

Ces formations avaient été déjà signalées par LAZARUS-BARLOW et par FORDYCE comme pathognomoniques du bouton d'Orient.

Nous en avons rencontré sur certaines de nos préparations et avons exposé plus haut notre interprétation.

Il nous paraît difficile de confondre cette forme anatomo-clinique avec les végétations papillomateuses de l'épithélioma papillaire.

Dans ces deux derniers cas, l'hyperplasie considérable du tissu épithélial suffit à diriger le diagnostic.

4) *Forme « Sarcoïde de Bœck »*

Il faut entendre par sarcoïde, des formations nodulaires dermiques ou hypodermiques dont l'étiologie et la pathogénie sont fort discutées.

Ces formations sont histologiquement plus ou moins franchement tuberculoïdes.

Or, le bouton d'Orient peut, éventuellement, simuler la sarcoïde dermique, cliniquement mais aussi histologiquement.

Ce mimétisme histologique a été souligné dès 1930, par DUPONT.

Les lésions constatées sont les suivantes :

« En surface, un infiltrat diffus et polymorphe,
« en profondeur des nodules lobés et nettement
« délimités formés presque uniquement par des cel-
« lules épithélioïdes et séparés les uns des autres
« par du tissu parfaitement sain.

« C'est trait pour trait, dans les couches profon-
« des du moins, l'image de la sarcoïde de BOECK.
« L'erreur est possible si on ne trouve pas de
« Leishmanias. »

Les caractères histologiques sont toutefois suffisamment tranchés entre les deux affections, pour permettre de préciser un diagnostic.

Dans la lésion étudiée par DUPONT, les éléments inflammatoires ont envahi le derme papillaire et atteignent même en un point l'épithélium ; l'amin-

cissement et les altérations de ce dernier font pressentir l'ulcération prochaine.

La sarcoïde de BOECK évolue en plein derme ; elle n'a guère tendance à s'ulcérer et les bourgeons inflammatoires restent séparés de l'épiderme par une couche de tissu conjonctif intact.

La cytologie de l'infiltrat est également différente dans les deux lésions :

Dans la lésion leishmanienne, l'infiltrat est extrêmement varié et désordonné ; tous les éléments habituels des inflammations chroniques s'y rencontrent, avec, en outre, de gros macrophages. La structure est, au contraire, très monomorphe dans la sarcoïde de BOECK, uniquement faite de cellules épithélioïdes.

C. — REPARTITIONS DES LEISHMANIAS

Généralités. — La plupart des parasites sont intracellulaires, mais ils peuvent se trouver groupés dans une sorte de « gangue » (NICOLLE et SICRE) qui n'est, en réalité, formée que de débris cellulaires. Ils sont, d'autre fois isolés, se rencontrant dans les lacunes du tissu conjonctif, dans les lumières des lymphatiques et à la surface même de la lésion.

VIGNE et PRINGAULT recommandent, pour étudier la répartition des parasites (et non pas le parasite lui-même), la coloration à l'hématéine acide en prenant soin de mordancer pendant dix minutes dans l'alun de fer, de différencier sérieusement par l'alcool acide et bleuir dans le carbonate de lithine.

Personnellement, nous avons toujours eu d'excellents résultats avec les techniques histologiques ordinaires et le Dominici qui permettent un repérage suffisant.

La majeure partie des Leishmanias est incluse dans de gros macrophages analogues à ceux observés sur des frottis de rate de Kala-Azar.

Ils sont peu abondants dans les mononucléaires, excessivement rares dans les polynucléaires. NATAN-LARRIER les y a signalé deux fois. Pour MESNIL, NICOLLE et REMLINGER la constatation de leishmanias dans les polynucléaires est un lien de plus avec le Kala-Azar et montre la parenté intime de ces deux leishmanioses sans qu'il y ait en aucune façon identité spécifique.

Comme dans le Kala-Azar également, on voit les parasites se multiplier dans les cellules réticulées où ils se groupent dans les prolongements anasto-

motiques et dans les fibroblastes. Il n'est pas surprenant également d'en rencontrer dans les cellules endothéliales des vaisseaux. DUPONT signale de très rares Leishmanias dans les boyaux épithélioïdes, surtout ceux de la profondeur.

On trouve moins fréquemment les parasites à l'état isolé. Ils voisinent alors le plus souvent avec une grande cellule mononucléée. Il est exceptionnel de les rencontrer libres dans les vaisseaux sanguins. Ils y sont toujours inclus dans un leucocyte. On en note plus fréquemment dans la lumière des capillules lymphatiques.

LOCALISATION

Croûte. — On n'y rencontre ordinairement jamais de parasites. Quand il s'en trouve, ils ne sont jamais libres, mais inclus dans des macrophages entraînés par l'exsudat fibrineux qui forme cette croûte.

Ulcération. — Il peut s'en rencontrer de libres, provenant de la désintégration des macrophages. On peut alors en voir flotter au milieu des globules rouges.

Epiderme. — Au début, ils sont libres, ou réunis par petit nombre dans des gangues. Mais ils ne tardent pas à disparaître.

Derme. — Au début, quand la lésion est seulement composée de petits îlots de cellules inflammatoires on voit des parasites libres essaimés entre eux. Au fur et à mesure que la lésion évolue, que le granulome s'accroît vers l'épithélium, les parasites deviennent plus nombreux. Ils sont surtout abondants à la périphérie de la lésion, contenus dans de gros

éléments qui les ont phagocytés, et qui se groupent en amas presque confluent formant ainsi une sorte de zone d'accroissement.

A l'intérieur même du granulome il ne s'en rencontre jamais.

Dans les nodules tuberculoïdes périphériques, on trouve rarement des parasites, exceptionnellement dans leurs cellules géantes (KROUPNIKOFF).

De ces données, DUPONT, tire les conclusions suivantes :

« ... Il est permis de conclure que les leishmanias
« arrivées dans les tissus sont phagocytées, soit par
« les macrophages, soit par de simples fibroblas-
« tes ; et que, à la fin de ce processus, les parasi-
« tes sont éliminés au moment où les cellules pren-
« nent le type épithélioïdes. »

KYRLE et REENSTIERNA, sur le travail desquels nous aurons bientôt à revenir, montrent que dans le bouton expérimental, l'aspect tuberculoïde commence à s'esquisser vers le deuxième mois. A ce moment les parasites se font plus rares.

Au cinquième mois, on constate l'existence d'un tissu d'apparence lupique dans lequel il est malaisé de découvrir encore des protozoaires.

C'est là un fait bien connu maintenant que le nombre et la répartition des leishmanias suit une courbe qui est fonction de l'âge et de la rapidité d'évolution du bouton.

II. - Nodule Sous-Cutané

La leishmaniose cutanée peut parfois débiter d'une façon un peu spéciale, et se présente cliniquement sous la forme d'une petite tumeur sous-dermique, roulant sous le doigt, que l'on a pris souvent pour un ganglion lymphatique.

Le fait a été signalé chez l'homme par MASNOU (1858) et HAMEL (1860), et reproduit expérimentalement chez le chien par LAVERAN.

Une étude détaillée en a été faite par P. VIGNE et E. PRINGAULT, qui en observèrent l'apparition chez un malade ayant présenté quelques mois auparavant des boutons typiques au niveau du bras.

Dans l'une de leur observations, THOMSON et BALFOUR en avaient aussi étudié un cas qui était compliqué de lésions épithéliomateuses. Ce sont eux qui proposèrent le terme de « nodules de Leishman ».

DESCRIPTION DES LÉSIONS HISTOLOGIQUES

La rareté des cas de leishmaniose sous cutanée publiés dans la littérature, et leur étude histologique encore très peu avancée rendent difficile une description de lésions types.

Nous ne pouvons qu'en relater ici les principaux caractères relevés par VIGNE et PRINGAULT dans leur observation originale.

Epithélium. — Normal dans toutes ses couches, sans œdème intracellulaire ; l'évolution cornée se fait normalement.

Corps papillaire. — Normal.

Derme. — Structure respectée, annexes légèrement infiltrées. Pas de plasmocytes mais des labrocytes assez abondants en particulier autour des glandes et des vaisseaux.

Tissu cellulaire sous-cutané. — Renferme au milieu des masses graisseuses, une formation nodulaire volumineuse, encapsulée, dans une coque épaisse, conjonctive et fibreuse.

La masse incluse dans cette coque est un granulome dont la partie centrale est nécrosée.

Ses éléments constitutifs sont très polymorphes. On y rencontre des cellules de caractère épithélioïdes, de grosses cellules à noyau volumineux, quelques cellules conjonctives hypertrophiées.

A la périphérie, nombreuses cellules lymphoïdes.

Le centre de ce granulome est occupé par un îlot amorphe nécrosé où l'on distingue des débris nucléaires et des cadavres de globules rouges. On n'y trouve aucune cellule géante.

L'ensemble offre l'aspect d'une gomme au stade de ramollissement.

Tout autour de cette masse principale, se trouvent d'autres petits nodules essaimés dans le tissu cellulaire lâche, formés de cellules embryonnaires et de cellules épithélioïdes.

A l'intérieur de ces nodules, se rencontrent les quelques cellules géantes qui peuvent exister.

Dans cette forme nodulaire, encore le même aspect histologique se retrouve, déjà signalé à propos des formes ulcérées, c'est-à-dire en dehors de l'hyperacanthose qui n'existe pas ici, et des lésions de l'épithélium, un granulome avec cellules épithélioïdes, lymphoïdes et macrophages qu'entourent des formations nodulaires tuberculoïdes à cellules géantes.

Répartition des Leishmanias. — On ne trouve de parasites, ni dans l'épiderme, ni dans le derme.

Ils sont particulièrement nombreux dans la paroi de la gomme, surtout dans la partie qui confine la zone nécrosée.

Ils sont inclus dans les macrophages, ou dans les cellules épithélioïdes ; parfois libres, en très petit nombre.

Plus rares dans les nodules périphériques, ils y sont tous inclus dans les macrophages. Les cellules géantes n'en contiennent pas.

III. - Adenopathie

Dans une communication à l'Académie de Médecine, JEANSELME et LANGERON estiment que la participation des lymphatiques au cours de la leishmaniose cutanée n'est pas une complication fortuite et accidentelle, mais un des éléments constitutifs et presque nécessaire.

Et de fait, la plupart des travaux concernant l'étude histologique du bouton d'Orient signalent cette atteinte du système lympho-ganglionnaire.

Les manifestations qui la traduisent cliniquement sont de deux ordres : D'une part, des poussées de lymphangite superficielle, d'autre part une réaction ganglionnaire dans le territoire correspondant au siège du bouton.

a) LA FORME LYMPHANGITIQUE est fréquente pour PARROT, lorsqu'il s'agit de lésions du membre supérieur (main, doigt, extrémité inférieure de l'avant-bras).

La première description fut donnée par POGGIOLI en 1847 qui signale l'existence de petites nodosités sous-cutanées siégeant sur le trajet des vaisseaux lymphatiques et pouvant former un chapelet.

LAVERAN (1880), BOUQUET (1887), MOTY (1893), JEANSELME (1904), JEANSELME et LANGERON (1914), JEANSELME, HUET et HOROWITZ (1928) ont particulièrement insisté sur ces réactions lymphangitiques.

« Chacun des éléments peut être le point de départ d'une lymphangite chronique qui sillonne les membres de gros cordons noueux.

« Bien entendu les glandes afférentes aux lymphatiques enflammés sont volumineuses. On n'a

« pas à mon avis suffisamment insisté sur cette
« atteinte des vaisseaux blancs et des ganglions
« c'est pourtant un symptôme qui possède une réelle
« valeur diagnostique (JEANSELME, in « Cours de
dermatologie exotique) ».

Mais, si les descriptions cliniques de cette complication du bouton d'Orient sont nombreuses, rares sont les relations d'examens histologiques.

Macroscopiquement, il s'agit de nodules échelonés le long des voies lymphatiques enflammées, donnant au palper l'impression d'une ficelle pourvue de nœuds.

Ils sont souvent ignorés du malade à la période de début. Du volume d'un grain de blé, ils peuvent atteindre celui d'une noisette. Ils sont encastrés dans le derme profond ou l'hypoderme, bien délimités, de consistance ferme.

L'examen histologique d'un de ces nodules est rapporté dans l'observation de JEANSELME, HUET et HOROWITZ.

Il s'agissait d'un bouton siégeant sur la main, ayant évolué d'une façon rapide avec une phase pré ulcération de cinq mois. A la période d'ulcération, il se compliqua d'une lymphangite réticulée du dos de la main et de l'avant-bras. L'excision de l'ulcération et du nodule permit de constater les lésions suivantes :

« *Ulcération.* — Structure tuberculoïde.

« *Nodule.* — Masse ovalaire plus ou moins encapsulée par du tissu fibreux et située dans le tissu
« cellulaire sous-cutané, immédiatement sous le derme. On y voit à côté des vestiges d'un vaisseau

« assez important thrombosé et sclérosé, un certain nombre de nodules d'aspect tuberculoïde analogues à celui de l'infiltrat dermique de l'ulcération digitale ».

« Nous notons encore ici l'abondance de plasmocytes. Les labrocytes sont assez nombreux par endroits ». Dans de tels nodules on a pu mettre en évidence des parasites libres.

Mais il n'est pas encore prouvé — et la chose est peut-être impossible (JEANSELME, discussion observation, VIGNE et PRINGAULT sur la forme nodulaire sous-cutanée) — qu'il s'agisse là de segments de voies lymphatiques, plutôt que de simples nodules sous-cutanés qui subissent la transformation gommeuse.

b). ADENITE. — Il a été signalé plus rarement l'apparition d'une Adénite vraie au cours de l'évolution du bouton d'Orient.

Pour WEBER (1876) les engorgements ganglionnaires sont une complication fréquente. MOTY (1887) insiste également sur cette fréquence.

« La lésion primitive du bouton de Biskra va souvent former des colonies dans les régions voisines, en laissant entre elle et les lésions nouvelles, des intervalles de peau, saine en apparence. Ces foyers secondaires se développent le long des lymphatiques et s'accompagnent ordinairement d'un engorgement prononcé des ganglions lymphatiques correspondant à la région malade ».

A propos d'un cas de bouton d'Orient de la face, MONTPELLIER écrit :

« Dans le cas que nous publions aujourd'hui, on
« note une poly-adénopathie sous maxillaire bilaté-
« rale ; les ganglions roulant sous les doigts sont
« durs, indolores du type « Adénite syphilitique ».

« Ces adénopathies ont été fréquemment notées.
« S'agit-il d'un envahissement des ganglions par le
« parasite qui, JEANSELME et LANGERON l'ont mon-
« tré, peut cheminer dans les vaisseaux lymphati-
« ques ? La chose est possible, étape d'une propa-
« gation qui en reste généralement là, mais peut
« être exceptionnellement peut se généraliser, ainsi
« que l'a pensé CASTELLANI (1921). »

Seule évidemment pourrait affirmer la nature leishmanienne de la réaction ganglionnaire, la présence du parasite dans les ganglions.

Nous avons pratiqué avec notre maître, Monsieur MONTPELLIER, l'examen histologique d'un ganglion hypertrophié. Nos constatations sont les suivantes :

La structure générale est celle d'un tissu de granulation à limites assez peu nettes, et se poursuivant en bordure sous forme de petits îlots compris dans la gangue adipo-conjonctive.

Le tissu est très bigarré, constitué surtout de cellules lymphocytoïdes et de plasmocytes. On y trouve également des éléments mononucléés plus volumineux. Certains présentent les caractères d'éléments fibroblastiques hypertrophiés et en voie de mobilisation ; d'autres sont du type monocytaire, d'autres enfin constituant une sorte de symplasme irrégulier ont tout à fait l'aspect de cellules épithélioïdes. Quelques éléments de ce dernier type présentent deux ou trois noyaux.

On note encore la présence de quelques rares éléments plus volumineux, avec noyaux en couronne, en arc de cercle, offrant les caractères de cellules de Langhans de taille moyenne.

La trame de ce tissu de granulation est en réaction fibroblastique diffuse.

En quelques points, nous avons noté de petits îlots à peu près uniquement constitués de cellules épithélioïdes arrondies. Tout autour de ces nodules sont tassés des éléments fibroblastiques tourbillonnés présentant une fibrillation collagène importante.

Ces îlots évoquent au premier coup d'œil, l'aspect de follicules tuberculoïdes, mais ils ne montrent ni cellules géantes, ni tendance à la caseïfication, ni couronne lymphocytaire.

La confrontation des deux examens histologiques que nous rapportons dans cette étude, nous permet de relever les points suivants :

1° qu'il s'agisse de ganglion ou de nodule sous-cutané siégeant sur le trajet des voies lymphatiques, la réaction inflammatoire se traduit par la constitution de *follicules d'aspect tuberculoïde*.

2° la structure histologique montre une abondance toute particulière de *plasmocytes*. Les cellules épithélioïdes existent d'une façon constante tandis qu'on ne trouve que de rares cellules géantes.

3° à côté de cette réaction tuberculoïde, on note une réaction fibroblastique et histocytaire qui se traduit par une hypertrophie cellulaire avec tendance à la mobilisation.

Ceci est à rapprocher de ce qui s'observe d'une façon constante sur les préparations histologiques du bouton d'Orient.

Les vaisseaux lymphatiques sont dilatés, les cellules de l'endothélium sont pour la plupart en stimulus, tuméfiées, avec un noyau clair, rond ou ovoïde, présentant des masses nucléolaires. Cette hyperplasie endothéliale est parfois si marquée qu'il peut y avoir oblitération complète du capillicule.

Leishmaniose
Cutanée Expérimentale

La littérature concernant l'histopathologie de la leishmaniose cutanée chez l'homme est riche de descriptions isolées. Mais très peu d'auteurs se sont attachés à préciser dans un travail d'ensemble les transformations anatomiques de la lésion aux divers stades de son évolution.

Nous avons vu dans le chapitre précédent, que l'on en était réduit à des hypothèses en ce qui concerne la phase initiale, correspondant aux premières réactions de défense au point inoculé, et la période terminale, de résolution cicatricielle.

Cela tient évidemment à la difficulté de se procurer du matériel humain. La crainte d'une cicatrice opératoire pourtant moins laide que celle laissée par le bouton, la notion bien connue maintenant dans les régions d'endémie de l'évolution cyclique avec guérison spontanée, font que nombre de sujets reculent devant la perspective d'une excision, si minime puisse être l'intervention.

Au cours des recherches pour la détermination de l'agent vecteur de la leishmania tropica, de multiples expériences de transmission furent faites à l'animal, en particulier chez le chien et le singe.

Les boutons qui se développent chez ces animaux aux points d'inoculation, présentent une grande ressemblance clinique avec le bouton d'Orient de l'homme. Les accidents restent toujours locaux et ne se compliquent jamais d'infection générale.

Cette identité clinique incita certains chercheurs à étudier par des inoculations en série le cycle évolutif complet du bouton d'Orient chez l'animal. Ils ne pouvaient manquer d'en tirer des conclusions pratiques touchant l'évolution de cette affection chez l'homme.

Ce sont ces recherches que nous voulons exposer ici, afin de montrer le jour nouveau qu'elles apportent à la question

L'histo-pathologie seule faisant l'objet de cette étude, nous ne ferons que mentionner sans nous y arrêter les nombreuses expériences personnelles de LAVERAN, magistralement exposées dans son ouvrage sur les « Leishmanioses ».

Il ne nous est pas possible non plus de rapporter ici les travaux de Monsieur le Docteur PARROT, à qui nous avons demandé conseil pour ce travail ; ses expériences et celles de ses collaborateurs de l'institut PASTEUR d'Algérie n'ont pas porté sur l'étude histologique du bouton d'Orient.

L'important mémoire de KYRLE et REENSTIERNA (1921) constitue le premier travail d'ensemble sur la question. Par de nombreuses biopsies en série, ces auteurs ont suivi chez l'animal diverses phases évolutives de l'affection et montrent que les variations histologiques du bouton, chez les animaux en expérience, établissent une concordance complète avec le bouton humain.

C'est du reste la conclusion à laquelle aboutissent les recherches de ADLER, et THÉODOR (1927) et de MILLS, MACHATIE et CHADWICK (1930).

Pour la commodité de l'exposition, nous analyserons tout d'abord ces différents travaux pour en préciser ensuite les points originaux qui aident à l'explication de la pathogénie de l'affection chez l'homme.

KYRLE et REENSTIERNA ont utilisé le singe comme matériel d'expérimentation. Des inoculations successives chez un même animal ou sur des sujets différents ont permis à ces auteurs de pratiquer des biopsies multiples de boutons d'âges différents.

Les constatations suivantes résultent de leurs examens :

Au début. — (10 à 15 jours après l'inoculation ; 2 à 3 jours après l'apparition d'une nodosité au point d'inoculation) La réaction obtenue est une inflammation banale. L'examen histologique montre la résorption de la masse tissulaire inoculée. Il existe de larges plages non colorées avec des cellules géantes du type réactionnel. Ces plages correspondent à un processus de fonte nécrotique. Dans le derme se trouvent des amas de cellules inflammatoires entre lesquelles se voient de nombreux parasites libres.

Au milieu de cet infiltrat apparaissent bientôt des macrophages qui phagocytent les leishmanias. Celles-ci finissent par occuper bientôt tout le protoplasma de ces cellules.

2° Stade. — (dès la fin du premier mois).

Une structure tuberculoïde typique commence à s'esquisser. L'infiltration va de la couche papillaire à la région sous-cutanée. Il est constitué par des cellules rondes en petit nombre, et entre elles des amas de cellules épithélioïdes bien délimitées. Cellules géantes peu nombreuses, du type Langhans et non à corps étrangers. Les parasites se font de plus en plus rares.

3° Stade. — (5^e mois). On constate à ce moment l'existence d'une structure tuberculoïde. Le tissu a

une apparence lupique et il ne s'y rencontre plus de parasites.

La cytologie de l'infiltrat a montré chaque fois la présence de grosses cellules gonflées, avec de grands noyaux peu chromatinien, qui sont des macrophages. Dans les stades de début, ils sont bourrés de parasites.

Les cellules épithélioïdes sont plus nombreuses que les lymphocytes et les autres cellules d'infiltration.

Les cellules géantes sont plus grandes et ont des formes variées. Le nombre des noyaux est variable ; ils sont disposés au centre ou à la périphérie. Quelques unes n'ont qu'un seul noyau ou deux, mais toujours beaucoup de protoplasma.

En un mot, grande richesse de cellules, avec polymorphie extrême.

Un point mis en relief par les auteurs est le suivant : Dans des boutons en plein développement et surtout dans ceux près de la guérison, on trouve peu ou pas de leishmanias.

La richesse en parasites des tissus semble donc dépendre de l'âge du processus.

Les changements de structure dans les tissus sont strictement parallèles à l'évolution du germe pathogène. Dans les stades de début où le foyer est bourré de parasites, on trouve des lésions d'inflammation banale ; on assiste surtout au développement d'une structure tissulaire à type épithélioïde, et à ce moment la virulence dans les tissus paraît faible.

On assiste finalement à une structure de lupus typique puis c'est l'élimination complète des leishmanias.

KYRLE et REENSTIERNA se sont également attachés à préciser l'atteinte du système lymphatique sur laquelle nombre d'auteurs ont insisté.

En inoculant le parasite à un animal, la lésion se produit au point inoculé, et non à distance. Il n'y a pas de généralisation. Mais le virus peut, par voie lymphatique, aller jusque dans les ganglions qui sont souvent le siège d'une hyperplasie. L'extension du processus s'arrête cependant aux premiers ganglions rencontrés sur son trajet. Il semble qu'il y ait là une barrière infranchissable.

Pour les auteurs, cet arrêt de propagation est dû à une certaine immunité tenant au fait que : uniquement parasite de la peau, la leishmania du bouton d'Orient n'a pas la possibilité d'aller coloniser ailleurs (par voie sanguine) comme la leishmania DONOVANI. Au reste, d'après eux, Kalar-Azar et bouton d'Orient constituent une même affection dont le bouton d'Orient serait la forme cutanée.

Le travail d'ADLER et THÉODOR tendait à montrer que l'agent vecteur de la leishmaniose cutanée était bien le phlébotome papatasi.

L'étude histologique des lésions, dans la maladie expérimentale transmise par un moustique infecté artificiellement montre l'identité avec les cas d'infection naturelle.

Sous un épiderme épaissi, le derme est infiltré par de nombreuses cellules épithélioïdes ; on trouve également dans l'infiltrat, des fibroblastes, des petites cellules rondes, des cellules plasmatiques.

Dans le tissu sous cutané, il y a des petits nodules essaimés dont la structure est celle de l'infiltrat principal.

Ces nodules prennent naissance autour d'un capillaire. Le fait sur lequel ces auteurs insistent, est qu'il ne semble y avoir aucune relation de cause à effet, entre l'importance de l'infiltration des cellules épithélioïdes et le nombre des leishmanias. Certaines préparations montraient des cellules épithélioïdes parasitées en grand nombre, alors que sur d'autres il était impossible de les mettre en évidence.

Les différences histologiques, en particulier la richesse de certaines préparations en cellules géantes — préparations provenant de lésions de sujets différents infectés avec la même souche — ne sont pas dues pour les auteurs à des différences dans la virulence de la leishmania tropica, mais dépendent entièrement de la réaction de l'individu infecté.

Les points remarquables des conclusions de MILLS, MACHATIE et CHADWICK sont les suivants :

1° Il existe trois types principaux de bouton d'Orient. La papule du début qui peut en rester là de son développement ; le nodule superficiel non ulcéré ; le nodule ulcéré.

2° Le développement du foyer primordial est le résultat de la concentration de grands macrophages contenant un certain nombre de parasites.

3° L'infiltration plasmocytaire périvasculaire est caractéristique. Elle suit étroitement le trajet des capillaires.

4° Le nombre des parasites diminue dans la profondeur au fur et à mesure que la lésion se développe.

5° Avant la période d'ulcération on voit rarement des polynucléaires. Dès que l'ulcération est constituée, l'infiltration leucocytaire devient remarquablement évidente.

6° Les auteurs n'ont jamais observé de cellules géantes ni dans le granulome central, ni dans les nodules périphériques.

* * *

Au total, si nous faisons maintenant le bilan des constatations faites par les auteurs au cours de l'étude de la leishmaniose cutanée expérimentale, nous relevons les points suivants :

La réaction du début est du type inflammatoire banal. L'infiltration débute autour des capillaires et comporte tous les types cellulaires inflammatoires, avec prédominance de plasmocytes.

Les parasites sont libres à ce stade.

Mais, bientôt, apparition de macrophages qui phagocytent les leishmanias. Une infiltration de cellules épithélioïdes apparaît, importante, qui s'agence en nodules autour desquels se groupent en couronne, des cellules lymphocytoïdes : c'est le stade de structure tuberculoïde durant lequel les parasites diminuent considérablement de nombre.

Cette structure se précise et aboutit à l'apparence de lupus, caractérisée encore par la grande difficulté, à ce stade, de mettre les leishmanias en évidence.

D'une façon générale, la constatation dans les lésions de cellules géantes, est peu fréquente.

Ce dernier point confirme notre sentiment que la cellule géante est loin d'être un élément absolu du diagnostic.

Rappelons encore que l'apparition des polynucléaires est fonction de l'ulcération de la lésion. Nous avons déjà noté ce caractère au cours de l'étude des lésions chez l'homme.

La première conclusion s'impose donc, à savoir que les lésions histologiques du bouton d'Orient chez l'homme et chez l'animal sont identiques.

La seconde est d'ordre pathogénique et s'appuie sur le parallélisme entre l'évolution de la lésion vers la structure lupoiïde et la disparition des parasites.

Il semble qu'il y ait au début pullulation des parasites dans un tissu neuf qui ne peut opposer à cet envahissement qu'une réaction inflammatoire banale. Puis, se développerait, au niveau de la peau, un certain état d'allergie qui déterminerait l'organisation d'un appareil de défense plus complexe qui lui permettrait de se débarrasser des germes pathogènes.

C'est là une hypothèse qui a été retenue depuis KYRLE et REENSTIERNA par d'autres auteurs, en particuliers DUPONT (1930) et FALCHI (1932).

Pour ce dernier, le passage du simple granulome à la structure tuberculoïde est lié au développement de l'état allergique, histogène et tumoral, et non à la durée de l'affection. Il considère alors la leishma-

niose cutanée comme une réticulo-endothéliose au même titre que la syphilis et la tuberculose.

C'est toucher là un problème dont l'intérêt est considérable : celui des rapports des formules histologiques de maintes affections avec l'état de réceptivité de l'organisme lésé.

Problème dont la solution mènerait à attribuer au cours de ces affections, une manière de substratum histologique à tel ou tel état biologique.

Synthèse Générale

Dans les précédents chapitres, nous avons fait l'étude analytique des lésions histologiques du bouton d'Orient chez l'homme et chez l'animal (bouton expérimental), et nous avons conclu à leur identité absolue.

Nous voudrions grouper maintenant en un chapitre de synthèse, les points caractéristiques que cette étude nous a permis de relever, afin de préciser la structure générale de la réaction leishmanienne.

La période de début est caractérisée par l'apparition, au point d'inoculation, d'un tissu de granulation dont les éléments vont infiltrer le derme dans toute sa profondeur. On note tout d'abord une série de petits îlots de cellules inflammatoires développés pour la plupart au voisinage d'un capillaire sanguin.

Par confluence, ces îlots déterminent bientôt la formation d'une masse centrale importante, granulomateuse. La cytologie de l'infiltrat répond à une structure inflammatoire banale, et offre à considérer tous les types cellulaires. Mais il y a prédominance de cellules plasmatiques et absence presque totale de polynucléaires.

A ce stade, les parasites sont libres, dispersés entre les cellules.

La période d'état offre à considérer deux processus.

L'un consiste en la réaction des tissus autour de la zone malade. Il se traduit par une hyperacanthose des bords de la lésion avec production d'un bourre-

let, et une transformation papillomateuse de la couche de Malpighi.

Les transformations de la structure du granulome constituent le second processus.

Au milieu des cellules embryonnaires, se différencient rapidement des cellules épithélioïdes qui se groupent en flâques autour desquelles les cellules rondes s'organisent en couronne.

Au centre des îlots périphériques, la même évolution épithélioïde se produit, et en certains point apparaissent, de façon très inconstante toutefois, des cellules géantes.

La structure est alors franchement tuberculoïde. On note à ce stade l'apparition de macrophages qui phagocytent les leishmanias.

Le granulome s'accroît de plus en plus, gagne les couches superficielles, tasse l'épiderme et l'amincit. Les cellules de ce dernier dégénèrent, il disparaît par places : l'ulcération est constituée. Les phénomènes inflammatoires du début existent toujours et se traduisent par une réaction endothéliale des capillaires sanguins et lymphatiques, avec diapédèse.

De plus, s'affirme une réaction histiocytaire nette qui caractérise la mise en activité des cellules réticulées et leur tendance à la mobilisation.

Mais, l'envahissement du foyer par les cellules épithélioïdes est de plus en plus marqué. Elles forment de vastes nappes dans lesquelles il n'y a pas de cellules géantes et où il ne se produit jamais de caséification. Les formations folliculaires deviennent plus rares. On a finalement une structure de lupus typique.

Les parasites ont, à ce stade, complètement disparus. A peine en peut-on mettre en évidence dans la sérosité recueillie par grattage.

..*

Le fait saillant qui se dégage de ce rappel de la lésion leishmanienne type, est l'apparition rapide au sein de l'infiltrat réactionnel du début, de cellules épithélioïdes dont la masse va sans cesse croissante.

Ces éléments épithélioïdes sont absolument constants au cours de l'évolution du bouton d'Orient et ne font jamais défaut quelle que soit la forme histologique de la lésion.

Ils en constituent le caractère fondamental, et c'est d'eux que dépend la physionomie de la réaction leishmanienne.

Car il est remarquable de considérer combien est régulière l'évolution histologique du bouton d'Orient. Mises à part, les différences de détail qui constituent les formes cliniques étudiées au chapitre II, l'évolution des lésions est absolument cyclique, et passe toujours par les mêmes stades : granulome inflammatoire, structure tuberculoïde, résolution cicatricielle.

Et, parallèlement à ce cycle, au fur et à mesure que s'affirme la structure tuberculoïde, on voit le nombre des parasites diminuer jusqu'à disparaître complètement. Il est difficile de trouver dans la nosographie, d'autres affections où l'évolution clini-

que et histologique ait un caractère cyclique aussi affirmé.

On se garde mal du sentiment que l'on a là un exemple tout à fait typique de l'intervention des facteurs tissulaires et humoraux nés de l'atteinte parasitaire, sur le mode réactionnel de l'organisme.

Diagnostic
Anatomo-pathologique

Pour si caractéristique que puisse être la réaction leishmanienne dans son évolution cyclique, il est des cas où, en l'absence de la constatation des parasites sur les biopsies examinées, le diagnostic ne s'impose pas.

En dehors des données étiologiques et des caractères cliniques, il peut être difficile, sur un simple examen histologique, d'affirmer la nature de la lésion.

Avant que d'étudier des affections entièrement différentes de lui, il convient d'exposer ici les rapports qui unissent le bouton d'Orient avec d'autres leishmanioses, et plus particulièrement les ressemblances qu'il affecte avec la leishmaniose cutanée américaine.

Cliniquement, cette affection, qui est due à une leishmania analogue à la *leishmania tropica*, offre un caractère de gravité très marqué qui ne se manifeste jamais au cours de l'évolution du bouton d'Orient ; sa localisation fréquente sur les muqueuses, alors que ce dernier s'y manifeste très exceptionnellement, est un autre élément de diagnostic.

L'allure microscopique des lésions est la suivante :

Il s'agit non pas de boutons mais d'ulcères généralement arrondis ou ovalaires, aux bords nets, saillants, violacés ; la peau environnante est rouge, œdématisée, peu douloureuse à la pression.

Le fond de l'ulcère est généralement couvert d'une croûte brunâtre plus ou moins épaisse, sous laquelle on trouve un peu de pus séreux, fétide et une plaie

rouge, bourgeonnante, qui saigne facilement (LAVÉ-RAN).

NATTAN-LARRIER, TOUIN et HECKENROTH, LAVÉ-RAN et NATTAN-LARRIER (1912) (1) ont relevé les caractères histologiques suivants :

La lésion est essentiellement constituée par un granulome dont les éléments sont des lymphocytes et des mononucléaires infiltrés parmi les éléments du derme, des plasmocytes et des cellules épithélioïdes. On trouve des cellules géantes abondantes. Mais tous ces éléments n'affectent aucune disposition particulière, et ne donnent jamais lieu à des formations nodulaires.

Il existe un abondant réseau vasculaire qui montre des capillaires atteints d'endovasculite végétante.

Les parasites sont peu abondants, libres dans la sérosité œdémateuse ou dans des cellules conjonctives, plus rarement dans les mononucléaires : c'est, au centre du granulome que les leishmanias se trouvent en plus grand nombre.

L'épiderme réagit au début par une hyplasie plus ou moins marquée, il subit ensuite un processus d'involution et d'ulcération. L'hypoderme est constamment atteint.

La guérison s'opère par substitution d'un tissu connectif jeune aux tissus dégénérés (MARIANI) (1).

(1) LAVÉ-RAN et NATTAN-LARRIER. — Bull. Soc. Path. Exot. 1912 T. V. ; p. 487.

(1) MARIANI. — Malaria e Malattie dei paesi caldi, sept.-déc. 1914.

En résumé, les altérations observées sont, en certains points, analogues à celles du bouton d'Orient, mais nous retiendrons cependant que, contrairement à ce qui se passe au cours de l'évolution de ce dernier, il n'y a nulle tendance à la disposition nodulaire. L'absence de formations tuberculoïdes est donc un caractère différentiel auquel s'ajoute la notion d'une répartition différente des parasites.

A coup sûr, ces éléments sont bien fragiles pour permettre d'établir solidement un diagnostic qu'il pourra être parfois impossible de faire en l'absence de notions cliniques et étiologiques.

Nous ne ferons que rapporter les rares caractères différentiels qui peuvent exister entre le bouton d'Orient et les lésions cutanées de la syphilis ou de la tuberculose. Nous les avons déjà signalés lors de la description des formes anatomo-pathologiques.

Chancre syphilitique. — Les formations tuberculoïdes qu'on y peut rencontrer surviennent à une période plus tardive que dans le bouton d'Orient.

L'infiltrat est surtout localisé autour des vaisseaux atteints précocement de vascularite intense.

Il reste longtemps à peu près uniquement constitué de plasmocytes (Plasmome périvasculaire).

Mais en dehors d'une tendance très marquée d'emblée à la fibroblastose, ces caractères sont vraiment trop peu nets pour permettre de trancher histologiquement le diagnostic.

Lupus. — La réaction folliculaire ne saurait, nous l'avons vu, constituer un caractère spécifique absolu.

Peut-être pourrait-on dire que l'infiltrat péri-nodulaire est surtout riche en lymphocytes dans le lupus, en plasmocytes dans la leishmaniose ; que la réaction épithélioïde est beaucoup plus nette au cours de cette dernière affection que dans la tuberculose cutanée.

Sarcoïde. — Nous avons longuement décrit la forme signalée par DUPONT, à type « sarcoïde de BOECK ». Rappelons simplement que la sarcoïde évolue en plein derme, alors que l'infiltration cellulaire pénètre toutes les couches du revêtement cutané au cours de la leishmaniose. Le bariolage cellulaire est très marqué tandis que la structure de la sarcoïde est presque uniquement épithélioïde.

Dans tous les cas, seule la constatation sur les coupes de *Leishmanias* permettra de trancher d'une façon certaine le diagnostic.

**Place Nosologique
du Bouton d'Orient**

Nombre de problèmes pathologiques ont grandement bénéficié, au cours de ces dernières années, des données fournies par l'étude de l'histophysiologie du système réticulo- endothélial.

Les chercheurs devaient être amenés, à la faveur de ces connaissances, à préciser quelle était la participation de ce système dans les maladies infectieuses ou parasitaires, comme organe de défense de l'organisme.

Les réactions du système histiocytaire ont été particulièrement étudiées au cours de la fièvre typhoïde, de la tuberculose, du paludisme. Le Kala-Azar est certainement l'affection où son atteinte a été la mieux observée.

Les recherches devaient bientôt s'étendre aux autres leishmanioses, et, en 1928, Ch. JOYEUX attire l'attention sur la réaction du système réticulo-endothélial au cours de la leishmaniose cutanée.

Les récents travaux publiés sur la question sont de plus en plus affirmatifs, et FALCHI (1932) considère la leishmaniose cutanée comme une réticulo-endothéliose, au même titre que la syphilis ou la tuberculose.

* * *

Avant d'étudier la réaction du système histiocytaire au cours de l'évolution du bouton d'Orient, nous ferons l'exposé de notions actuelles sur la constitution de ce système, au niveau des téguments.

Le rappel d'un certain nombre d'affections nous permettra de fixer exactement ce qu'on entend par le terme d'histiocytoses.

D'après ces données, il nous sera possible d'apprécier si le bouton d'Orient doit être considéré comme une réticulo-endothéliose, comme une histiocytose locale.

I. - Constitution Cytologique du Derme

On sait que le tissu conjonctif dérive du mésenchyme lequel mésenchyme fait lui-même partie du mésoblaste ou mésoderme.

La cellule mésenchymale initiale, par différenciation successive, aboutit à la morphologie fibrocytaire et adipeuse. Certains éléments mésenchymateux, par contre, persistent dans un état voisin de la cellule souche initiale, ou plutôt se fixent dans une morphologie spéciale correspondant à des aptitudes fonctionnelles particulières : ce sont les histiocytes.

A cette double lignée, née in situ de l'élément initial, s'ajoute un apport cellulaire venu des organes hématiformateurs par la voie sanguine, notamment sous forme d'élément essentiellement jeune, embryonnaire, la cellule lymphocytaire. Celle-ci, à son tour, peut subir des transformations variées.

En définitif, les éléments cellulaires que l'on trouve dans le conjonctif dermique concernent en réalité deux lignées, l'une directe, tissulaire, — l'autre, sanguine. Mais on ne saurait trop répéter que l'une et l'autre dérivent d'un même élément souche mésenchymal.

Ainsi qu'y insiste G. DUBREUILH (1), il ne faut pas perdre de vue que les différents éléments que l'on observe dans le conjonctif ne constituent pas des *espèces* distinctes ; ce sont là simples « catégo-

(1) DUBREUILH G. — « Leçons sur les cellules conjonctives et leurs aptitudes réactionnelles » (1922).

ries » cellulaires, répondant à des flexions, des différenciations, souvent réversibles, portant sur des éléments de même potentialité globale.

. * .

Considérées du point de vue statique les catégories cellulaires que l'on peut observer dans le derme sont les suivantes ; elle s'y trouvent d'ailleurs en proportions variables ; les unes faisant partie intégrante du tissu (cellules que l'on peut dire autochtones) ; les autres s'y trouvant en transit (cellules allogènes).

- 1°) Fibroblaste.
- 2°) Cellule adipeuse.
- 3°) Cellule endothéliale.
- 4°) Cellule réticulée.
- 5°) Cellule clasmatoctiforme.
- 6°) Cellule pigmentaire.
- 7°) Cellule lymphocytaire.
- 8°) Cellule ronde.
- 9°) Cellule monocytaire.
- 10°) Labrocyte.
- 11°) Cellule plasmatique.
- 12°) Eléments sanguins.

1°) CELLULE CONJONCTIVE FIXE OU FIBROBLASTE. — Elle constitue la cellule fondamentale du tissu dermique associée aux formations collagènes auxquelles leur présence est intimement liée, si même elle ne les commande pas. On l'a décrite ainsi :

« Cytoplasme clair, assez peu colorable, homogène, un beau noyau ovoïde, avec une poussière

« de chromatine et deux, trois ou quatre blocs
« chromatiques volumineux. Les méthodes spéciales
« révèlent l'existence d'un double centrosome (di-
« plosome), de rares grains mitochondriaux ou de
« rares chondriocentes, peu ou pas de grains de
« ségrégation. L'examen par coloration supra-vitale
« confirme ces données : peu ou pas de vacuoles
« colorables par le rouge neutre, donc très rares
« indices de sécrétion. » (G. DUBREUILH).

« Forme aplatie, ramifiée, avec des prolongements
« souvent assez larges et anastomosées. » (G.
BOUIN).

Il est bon de souligner que ces éléments, au stade jeune (animal jeune) accusent des signes d'activité sécrétoire très marquée, qui va s'atténuant, tandis que l'élément entre en sommeil ; c'est le fibrocyte, fibroblaste à l'état quiescent, à noyau foncé, condensé.

2°) CELLULE ADIPEUSE. — Flexion morphologique de la cellule conjonctive fixe en vue d'une fonction de réserve.

Cet élément présente un protoplasma distendu par une grosse vésicule adipeuse qui balonise l'élément en refoulant le noyau en bordure, dans un croissant protoplasmique.

3°) CELLULE ENDOTHÉLIALE. — Élément conjonctif différencié dans un but de revêtement cavitaire. Cellule aplatie, à noyau allongé, plat, peu riche en chromatine, à protoplasma disposé sous forme de lamelle mince revêtant à la manière d'un vernis la face interne de la paroi vasculaire.

Pour les uns, éléments cellulaires individualisés et soudés entre eux par un ciment qui fixe le nitrate d'argent ; pour les autres, vaste syncytium que renforce une sorte de cadre cellulaire disposé à la limite d'influence du noyau.

4°) CELLULE RÉTICULÉE. — En outre des éléments fibrocytaires qui constituent, avec la trame collagène, la partie dense, la plus importante du derme, existe une sorte de résille s'intriquant étroitement avec cette dernière.

Cette résille, irrégulièrement distribuée, est constituée par des éléments figurés, dont le protoplasma émet des digitations de formes et de dimensions très variables. Ces digitations se soudent et se confondent avec celles des éléments voisins, soit directement soit par l'intermédiaire d'une fine « tramule » de réticuline.

De cette tramule réticulée (que des techniques spéciales peuvent mettre en évidence et séparer de la trame collagène), nous nous bornerons à dire qu'elles sont analogues aux fibrilles embryonnaires du mésenchyme et même des fibrilles grillagées qui soutendent les cellules de KUPFFER et les éléments réticulaires des tissus lymphoïdes.

Les éléments figurés sur lesquels elle prend pied montrent un noyau rond ou ovoïde, assez riche en chromatine, parfois irrégulier, incisuré, bourgeonnant, multiple. Le protoplasma peu abondant entoure le noyau d'une fine sertissure pourvue de prolongements anastomotiques ; le corps cellulaire est grossièrement étoilé.

Ces éléments, à noyaux multiples, sont identifiés aux « plasmodes indifférenciés » de DOMINICI et sont « analogues au grand plasmode initial qui, chez l'embryon constitue le derme cutané ».

Le tout forme un syncytium réticulé sans fin, s'appuyant sur la basale épidermique, sur les vaisseaux, sur les glandes, dont les carrefours sont occupés par les cellules, et les mailles constituées par les fibrilles. C'est un ensemble dont la structure est très comparable à celle de la trame réticulaire du tissu lymphoïde.

Ces cellules sont les éléments histiocytaires de KIYONO, — les cellules interstitielles de DOMINICI, — les cellules adventitielles de MARCHAND, — les cellules conjonctives fixes anastomotiques de DOMINICI.

5°) CELLULES CLASMATOCYTIFORMES. — (Ruhende Wanderzelle). Éléments rares dans le derme. Ils sont constitués par un noyau rond ou ovoïde, riche en chromatine, à protoplasma assez colorable, bourrés de grains envacuolés (que des techniques spéciales seules mettent en évidence), disposés en gros prolongements massués, non anastomotiques.

La mobilité de ces éléments semble réelle, quoique faible.

Ces éléments sont extrêmement voisins des éléments réticulés précédents.

DOMINICI, RUBENS-DUVAL, ont insisté sur le phénomène de clasmatose que montrent ces éléments et qu'ils tendent à homologuer à ce même phénomène que présentent les mégacaryocytes et qui aboutit à la mise en liberté des plaquettes.

1. — Fibroblaste.
- 1 a. — Fibrocyte.
2. — Cellule ronde mobile.
3. — Cellules réticulées.
4. — Cellule réticulée en voie de mobilisation.
5. — Éléments histiocytaires mobiles.
6. — Cellule clasmatoctiforme.
7. — Hématie.

NOTA. — Tous ces éléments sont dessinés à l'échelle de l'hématie.

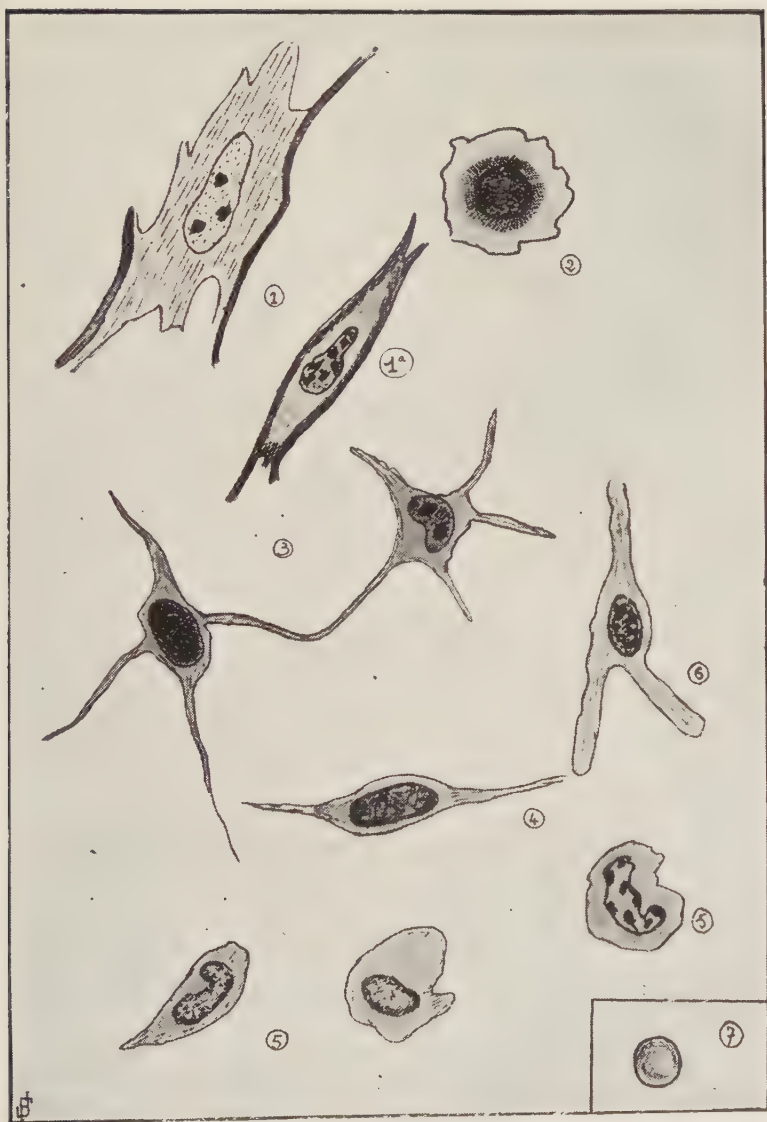


PLANCHE III

6°) CELLULES PIGMENTAIRES. — Les études de ces dernières années, notamment de B. BLOCH (1), de MASSON (2), de PAUTRIER (3), ont parfaitement précisé les caractères de ces éléments mélanifères que l'on oppose d'une part aux cellules de LANGERHANS, mélanoblastes, — et d'autre part à ces autres éléments mélanoblastiques, ceux-ci mésenchymateux, que l'on trouve dans le derme de certains animaux, ou chez l'homme dans certaines conditions anormales (Naevus bleu).

Leur protoplasma, bourré de grains de mélanine, offre une morphologie très variable avec des prolongements plus ou moins massifs, non anastomosés, un noyau rond ou ovoïde.

7°) CELLULE LYMPHOCYTIFORME. — Petit élément à noyau arrondi ou échancré, très riche en chromatine dont le nucléole est difficilement mis en évidence, à protoplasme très réduit, à peine visible, peu colorable en bleuté gris par le Dominici.

L'aspect est celui d'un lymphocyte ou mieux d'un prolymphocyte.

DOMINICI et RUBENS-DUVAL décrivent quelques-uns de ces mêmes éléments avec un noyau assez clair, pauvre en chromatine qui représenterait un

(1) BLOCH. — Nouvelles recherches sur le problème de la pigmentation. Bull. Soc. Fr. Derm. et Syphil. 1921.

(2) MASSON. Les cellules de LANGERHANS. Leur rôle dans les échanges dermo-épidermiques. (Bull. de la Soc. Fr. Derm. Syphil., 20 mars 1921).

(3) PAUTRIER et LÉVY. — Contribution à l'étude de l'histophylogie cutanée. Les échanges dermo-épidermiques et le réseau tropho-mélanique. (Ann. Derm. et Syphil., déc. 1924).

stade encore plus jeune. Ce serait là l'élément embryonnaire par excellence d'où dérivent les éléments précédents, nés sur place de cette cellule embryonnaire et non émigrés du sang.

8°) CELLULES RONDES MOBILES. — (Cellule lymphocytiforme de *RENAUT* et *DUBREUILH*, — *Kleine amoeböide Wanderzelle* DE *MAXIMOW*).

Peu nombreuses dans le derme, « de la taille d'un « petit mononucléaire, elles possèdent un noyau « sphéroïdal bien colorable et un protoplasma assez « abondant et qui prend facilement les couleurs « acides (éosine, orange, fuschine acide). Ce dernier caractère fait immédiatement la différence « avec le mononucléaire au protoplasma « basophilé ». (*G. DUBREUILH*). La partie périphérique ou kinoplasme de *RENAUT*, émet des pseudopodes. La présence de mitochondries, de vacuoles, montre assez la faculté sécrétoire de cet élément, sécrétion suivant le mode « *Rhagiocrine* ».

Pour *DUBREUILH*, ces éléments sont issus du sang et vivent à l'état quiescent jusqu'à leur utilisation. Ce sont des éléments de réserve.

DOMINICI les fait dériver des cellules lymphocyti-formes précédentes et les appelle « moyens mononucléaires ».

9°) MONOCYTE GRANULEUX. — Eléments à noyau ovoïde ou plus volontiers encoché, réniforme, peu riche en chromatine, sans nucléole, à protoplasma abondant, étalé, prenant par les colorants de *Romanowsky* une teinte grisâtre avec des granulations inégales, amphophiles. Avide de coloration vitales,

10°) CELLULES A GRANULATIONS BASOPHILES. — Arrondies ou ovoïdes avec souvent quelques prolongements massifs, elles ont un noyau rond ou ovalaire, riche en chromatine et un protoplasma chargé de granulations que colorent intensément les colorants basiques et qui prend une teinte métachromatique. Par ces granulations, ces éléments rappellent les labrocytes (Mastzellen) du sang ; on les appelle souvent, de ce fait, Mastzellen histiogènes.

11°) CELLULES PLASMATIQUES. — (Plasmocyte, plasmazellen). Rare dans le derme normal.

Leur noyau, souvent double, et plus rarement triple, est caractéristique : chromatine condensée en gros blocs irréguliers collés à la membrane nucléaire, d'où l'aspect d'un damier.

La cellule, volontiers ovoïde ou polyédrique à angle effacés, à noyau excentrique, offre un protoplasma variable, d'où des variétés distinctes.

a) *Plasmocyte commun* (UNNA), à protoplasma fortement basophile, sauf une zone voisine du noyau laquelle est légèrement acidophile.

b) *Plasmocyte à granulations basophiles* (KROMPECHER), contiennent de grosses granulations basophiles.

c) *Plasmocyte à granulations oxyphiles*. — (SCHRIDDE). dont le protoplasma est chargé de grains oxyphiles.

d) *Plasmocyte à corps de RUSSEL* dont le protoplasma est gonflé par quelques grosses boules (2 à 5) de substance homogène acidophile.

DUBREUILH insiste sur la genèse de ces éléments aux dépens des lymphocytes et leur maturation plasmocytaire, qui est irréversible et marque un aboutissant définitif. D'autres auteurs pensent qu'ils peuvent évoluer vers la cellule conjonctive fixe.

12°) ELÉMENTS ALLOGÈNES. — Tous les éléments sanguins peuvent émigrer dans le tissu dermique, soit pour y subir des évolutions maturatives diverses (lympho, petit mononucléaire) soit pour y être détruits (monocyte, polynucléaires divers).

Nous ne ferons qu'énumérer ces diverses formes :

- Lymphocyte.
- Petit mononucléaire.
- Monocyte.
- Polynucléaire.

1. — Polynucléaire neutrophile.
2. — Polynucléaire éosinophile.
3. — Polynucléaire en vue de désintégration.
4. — Lymphocyte.
5. --- Plasmocyte ordinaire.
6. — Monocyte.
7. — Labrocyte.
8. — Corps de RUSSEL.
9. — Plasmocyte basophile.
- 10 — Hématie.

NOTA. — Tous ces éléments sont dessinés à l'échelle de l'hématie.

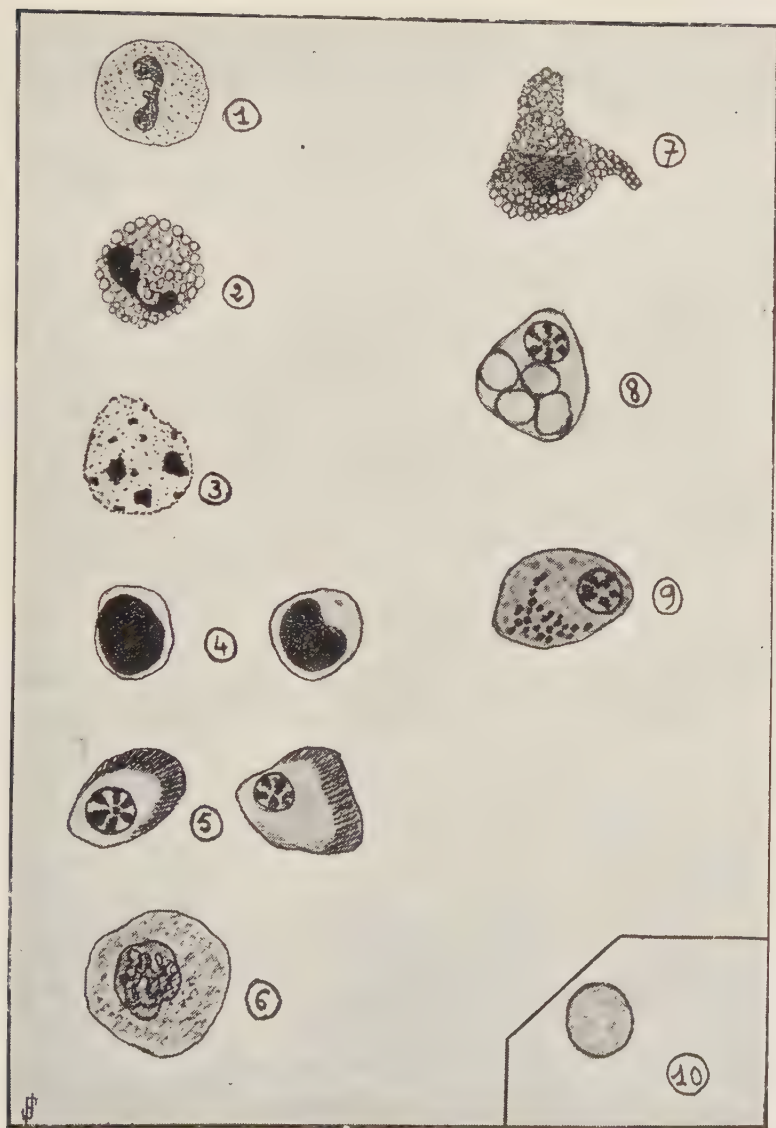


PLANCHE IV

II. - Système Réticulo Endothélial

L'étude histophysiologique du derme a beaucoup bénéficié de la notion, récemment introduite en histopathologie, du système réticulo-endothélial.

On sait que l'introduction in vivo, par voie intra-veineuse, ou parentérale, de certaines substances colorantes, telles que le carmin lithine, le bleu de pyrrhol, etc., a permis de mettre en valeur certains éléments, de révéler leur qualité pexique, et au total de les grouper en un vaste système physiopathologique où les lient des attributions fonctionnelles communes.

Ce système réticulo-endothélial se trouve disséminé, en proportion d'ailleurs variable, dans tout l'organisme, faisant partie intégrante des lignées issues du mésenchyme.

Aussi bien sa présence est à souligner dans le derme, où son rôle est d'importance capitale.

* * *

a) Si l'on injecte un sujet *normal* avec des substances sus-indiquées, on observe que certains éléments du derme *normal* captent les grains colorés et se tatouent.

Les éléments doués de cette faculté de pexie ne sont pas variables ; ce sont toujours les mêmes, à savoir :

- 1°) Les éléments réticulaires du derme ;
- 2°) Les éléments clasmatoctifformes ;
- 3°) La cellule ronde ;
- 4°) L'élément monocyttaire,

PLANCHE V :

1. — Fibroblaste.
2. — Cellule ronde mobile.
3. — Cellule réticulée.
- 3' — Cellule réticulée adventitielle.
4. — Cellule pigmentaire.
5. — Cellule clasmatocytiforme.
6. — Cellule lymphocytiforme.
7. — Labrocyte tissulaire.
8. — Cellules graisseuses.
9. — Monocyte.
10. — Plasmocyte ordinaire.
11. — Corps de RUSSEL.
12. — Plasmocyte eosinophile (à granulations oxyphiles).
13. — Polynucléaire.
14. — Cellule endothéliale.
15. — Hématie.

PLANCHE VI :

1. — Fibroblaste.
2. — Cellule réticulée.
3. --- Cellule réticulée éosinophile.
4. -- Cellule ronde basophile.
5. — Plasmocyte.
6. — Lymphocyte.
7. — Monocyte.
8. — Polynucléaires.
9. — Hématie.
10. — Histiocyte.
11. -- Cellule épithélioïde.



PLANCHE V

Les éléments figurés du derme

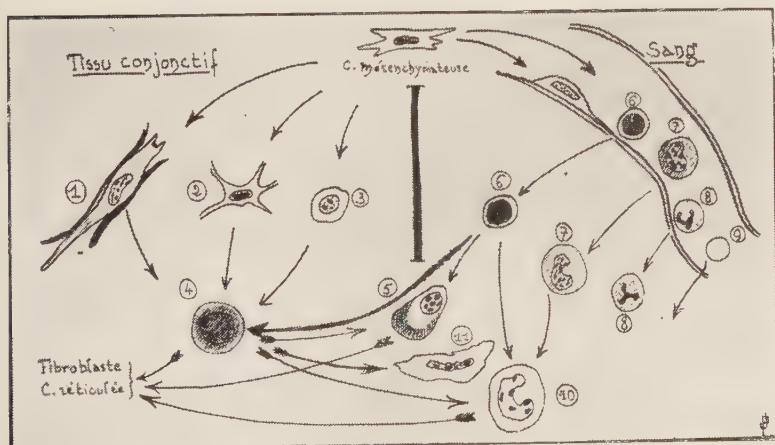


PLANCHE VI

Filiation des lignées
conjonctive et sanguine à partir de la cellule
souche : la cellule mésenchymateuse

Dès lors, ces divers éléments, quoique de morphologie variable paraissent rapprochés par cette faculté biologique commune. Il est légitime de les grouper dans un même cadre, et de les joindre au grand groupe histo-physiologique qui possède la même aptitude et que l'on appelle le *Système réticulo-endothélial*.

Cette notion d'un groupement histo-physiologique apparaît d'autant plus légitime que l'on assiste, dès le moindre stimulus portant sur le conjonctif dermique, à des flexions morphologiques progressives et régressives qui ne laissent aucun doute sur les liens génétiques qui unissent par ailleurs ces divers éléments.

b) Si l'injection de substances colorantes est pratiquée sur un sujet dont le derme se trouve en état de réaction inflammatoire, les éléments susceptibles de capter le colorant paraissent infiniment plus nombreux.

D'autres éléments figurés participent à cette pexie. Le S.R.E. s'est considérablement étendu :

- a) Les fibrocytes en voie de dédifférenciation ;
- b) Les éléments endothéliaux en voie de mobilisation ;
- c) Les cellules adipeuses en voie de dédifférenciation.

En définitif, retenons de tout ceci quelques points essentiels :

1° Existence dans le derme normal d'un ensemble d'éléments figurés qui font partie intégrante du système réticulo-endothélial.

2° Existence à côté de ce groupe, d'éléments différenciés dans des sens divers, les fibrocytes par exemple, qui, sous l'influence d'un stimulus xénique, peuvent prendre la même orientation histophysiologique.

La plupart des éléments figurés du derme, pour ne pas dire tous, peuvent donc converger vers un type univoque, lorsque le besoin s'en fait sentir.

3° Ceci n'a rien qui puisse surprendre lorsqu'on considère que toutes les cellules dermiques, comme toutes les cellules sanguines sont issues d'un même élément totipotent : l'hémohistioblaste.

4° Cette aptitude fonctionnelle caractéristique, des éléments constitutifs du derme, ne saurait autoriser à faire perdre de vue l'existence du système réticulo-endothélial dont, évidemment, de strictes limites peuvent être difficilement tracées.

En fait, à considérer le tissu conjonctif dans son ensemble, tout se ramène à la cellule mésenchymateuse initiale. Cette cellule mésenchymateuse s'est différenciée en des sens divers, nettement accusés :

d'une part, elle donne naissance à des éléments fibroblastiques, endothéliaux, etc...

d'autre part, à l'élément histiocyttaire (par l'intermédiaire des éléments réticulés, cellules rondes, etc...)

III. - Les Processus Réactionnels du Derme

Il serait sans nul doute regrettable que cette notion de l'existence d'un groupement histiophysiologique d'éléments figurés méritant d'être retenus dans une sorte de même famille, amenât à considérer qu'il existe une cloison étanche entre ces éléments et d'autres, tels que le fibrocyte.

La question doit être embrassée de plus haut, à la lumière des faits embryologiques et pathologiques.

Tandis que la première série concerne des éléments de morphologie bien déterminée, et de fonction histiophysiologique également bien précisée, ceux de la deuxième série apparaissent d'emblée comme des éléments de réserve, accusant la souplesse histiophysiologique et génétique que la cellule mésenchymateuse souche a possédée.

On conçoit qu'il y ait là, à l'état normal, deux rôles assez distincts.

Mais l'étude du tissu conjonctif à l'état pathologique montre de façon lumineuse que cette manière de spécialisation cède rapidement devant la nécessité des processus réactionnels. C'est ainsi que le fibrocyte, revenu à l'état de fibroblaste, puis rajeuni, différencié, peut reprendre la morphologie et la potentialité polyblastique et sans doute aussi hématiformatrice.

Et, en définitive, il ne paraît pas douteux que dans les processus réactionnels du tissu conjonctif, tous les éléments peuvent participer à la réaction et s'inscrire génétiquement.

Mais cela ne veut pas dire que dans tous ces processus cette réaction soit la même, se poursuive sur le même mode, avec une participation identique dans tous les cas, de tels ou tels éléments.

. * .

En gros, du point de vue cellulaire, que se passe-t-il dans l'inflammation du derme ? Il y a concurremment, une réaction hyperplasique des éléments tissulaires et un envahissement du foyer par des éléments divers émigrés des vaisseaux sanguins, éléments dont le devenir est variable : les uns, arrivés mûrs, sans possibilité évolutive autre que le simple transit ou la mort (polynucléaire), — les autres, susceptibles de poursuivre une évolution maturative (lymphocyte, monocyte), d'ailleurs variable.

L'hyperplasie de ces divers éléments, leur évolution maturative, et pour quelques uns régressive, — tout ceci aboutit à une intrication complète de ces deux lignées cellulaires.

Mais il s'en faut de beaucoup que ces deux facteurs conjugués, s'intriquent toujours uniformément et s'offrent en proportion égale.

La preuve se trouve dans la diversité des aspects qui correspondent respectivement aux inflammations aiguës, dermiques, suppuratives, formatives, nodulaires, diffuses, etc...

Si nous avons les moyens techniques d'apprécier l'infinité des nuances que peuvent offrir les processus réactionnels, sans doute abandonnerait-on quelque peu les tendances qui se sont fait jour de critiquer à fond toute conception d'une spécificité dans l'inflammation.

Tels que nous pouvons déjà les apprécier, ces processus réactionnels offrent souvent des caractères assez distincts et d'ailleurs constants.

Dans certains cas, les phénomènes diapédétiques des polynucléaires prennent le premier plan et noient l'ensemble ; le processus est avant tout suppuratif.

Dans d'autres, le phénomène d'immigration se trouve réduit à peu de chose ; il passe à l'arrière plan, masqué par une réaction particulièrement accusée des éléments tissulaires.

Au surplus, lorsque ces éléments tissulaires réagissent, toutes leurs catégories ne réagissent pas nécessairement au même degré, et leur « mouvement » ne s'opère pas nécessairement dans un sens indifférent ou varié.

Des exemples de pareils faits se trouvent, très lumineux, dans la pathologie du tissu lymphoïde par exemple où il est facile d'identifier parfaitement certaines lignées cellulaires (Réticuloses).

* * *

La pathologie du derme offre également de très beaux exemples de réaction hyperplasique des éléments histiocytaires et plus particulièrement des éléments réticulés. Il y a là une véritable systématisation du processus et c'est en ce sens que l'on peut parler d'histiocytose et d'ailleurs d'histiocytome, termes qui, dans ce domaine de la pathologie dermatique, nous paraissent beaucoup plus légitimes que

ceux de réticuloses ou endothélioses ou réticulo-endothélioses.

Nous allons les passer rapidement en revue. Ceci fait, il sera désormais facile d'apprécier, de ce point de vue, ce qu'est la réaction inflammatoire qui caractérise le Bouton d'Orient.

IV. - Les réactions Histiocytaires, Histiocytoses et Histiocytomes

Il s'en faut de beaucoup que la question des histiocytoses et des histiocytomes soit épuisée.

Cette question, née d'hier, est loin d'être mûre.

Nous possédons cependant d'ores et déjà assez de faits pour que l'on puisse concevoir et tracer un cadre logique et satisfaisant pour l'esprit.

La classification que propose FOULON dans son très intéressant mémoire sur la lymphogranulomatose (1), est applicable à ces affections de siège dermique.

On peut envisager les types suivants :

Hystiocytomatoses macrophagiques ;

Hystiocytomatoses proliférantes inflammatoires ;

Hysticytomatoses hyperplasiques ;

Hystiocytomatoses dysplasiques.

1°. — HISTIOCYTOSE MACROPHAGIQUE. — Elle est caractérisée par une exagération de l'aptitude phagocytaire et pexique des éléments histiocytaires dermiques. Cette exagération extériorise remarquablement l'existence de ce système histiocytaire du derme ,dont la multiplication peut se montrer plus ou moins accusée.

On peut sans doute envisager sa pathogénie sous le double angle du trouble général et de l'appel local.

(1) FOULON Paul. — La place nosologique de la lymphogranulomateuse ; Masson 1932.

Il s'agit en général d'un trouble du métabolisme des graisses et des lipoides.

On sait actuellement que ce métabolisme est réglé par le système réticulo-endothélial qui ne joue pas seulement comme agent de fixation de la cholestérine, mais intervient vraiment dans son cycle. Dans certaines maladies dues à un excès de cholestérine (maladie de Niemann-Pick, de Gaucher) on voit les cellules réticulées s'hypertrophier, proliférer, certaines se fusionner en cellules multinucléées, et charger leur protoplasma de graisses neutres, de lipuide, de cholestérine.

Dans certains cas, il s'agit d'un processus macrophagique localisé au niveau du derme, comme c'est le fait du xanthome (1). Nous aurons tout à l'heure l'occasion d'y revenir.

a) *Histiocytose pigmentaire*. — Les pigmentations qui caractérisent certaines affections ou les accompagnent (maladie d'ADDISON, cicatrices pigmentées, etc...), sont dues à l'accumulation de pigment dans les éléments histiocytaïres dont le réseau constitue le système tropho-mélanique de BORREL (DISS) (2).

Dans ce groupe, citons la maladie de SCHAMBERG, qui est vraiment typique.

BABBI (1928) en donne à propos d'un cas personnel, la description suivante :

« ... Le derme est occupé par un infiltrat dense
« qui envahit uniformément la couche papillaire et

(1) La thèse de LÉVY, Strasbourg 1926, xanthélasma, xanthomes, donne une bonne mise au point de la question.

(2) DISS. — Les hémossidéroses cutanées. Thèse de Strasbourg 1929.

« sous papillaire et s'arrête par une limite nette
« vers le derme profond. Cet infiltrat est formé par
« des histiocytes et des dérivés histiocytaires prove-
« nant de la prolifération des cellules fixes du der-
« me.

« Les cellules se présentent sous forme d'éléments
« allongés ou étoilés, anastomosés entre eux par de
« grêles filaments protoplasmiques ; leur noyau est
« volumineux, de forme ovoïde, et peu coloré. Ces
« cellules, plus ou moins abondantes suivant les en-
« droits, sont disséminées dans un amas lymphocy-
« taire.

« Certains histiocytes prennent l'aspect de cellu-
« les épithélioïdes. En un seul point, situé au voisin-
« nage de la couche basale de l'épiderme, on note la
« présence de quatre cellules de type Langhans iso-
« lées en plein tissu conjonctif, sans nécrose centrale
« ni couche de cellules épithélioïdes et lymphoïdes
« périphériques, tels qu'on les voit dans un vrai
« tubercule.

« Les histiocytes sont surtout localisés autour des
« vaisseaux et d'une manière moins nette autour des
« poils et des glandes sudoripares. Ils contiennent
« de l'hémossidérine.

« Les vaisseaux présentent des lésions particu-
« lières, l'endothélium est tuméfié et fait saillie dans
« la lumière. Les cellules adventicielles sont multi-
« pliées et forment des manchons périvasculaires ».

b) *Histiocytose lipidique*. — Le xanthome peut
être considéré comme le prototype de ces états d'his-
tiocytomatose macrophagique.

Histologiquement, cette tumeur a un aspect bigarré. Elle est essentiellement constituée de cellules fusiformes, en virgules, enchevêtrées et tourbillonnées.

Sur ce fond, à vrai dire assez polymorphe, on trouve des plaques hémorragiques, des pseudo-Kystes, des cellules géantes, des cellules xanthomateuses qui dérivent manifestement des cellules fusiformes.

Des phénomènes d'inflammation et de nécrose sont souvent surajoutés.

« Ces cellules fusiformes ont une « capacité de « phagocytose » tout à fait spéciale, et une grande « plasticité qui les rend aptes précisément à devenir, par l'absorption d'éthers de la cholestérine, « cellules xanthélasmiqnes.

« Ces cellules, en s'infiltrant progressivement de « lipoïdes, deviennent des cellules géantes en tous « points comparables à celles que forment les cellules histiocytaires non tumorales dans le xanthélasma ou dans les granulomes cholestériniques » (LÉVY).

c) *Urticaire pigmentaire*. — On connaît cette affection singulière consistant en taches plus ou moins saillantes et nodulaires, de teinte café au lait, disséminées sur les téguments, généralement chez l'enfant.

Ces taches et ces nodules sont constitués par un infiltrat souvent dense et massif d'éléments figurés bourrés de granulations métachromatiques.

HUDELO et CAILLIAU (1) insistent sur les deux morphologies cellulaires qui caractérisent ces infil-

(1) HUDELO et CAILLIAU. — Le tissu réticulo-endothélial à l'état normal et pathologique. Ann. de Derm. et Syphil., mars 1928.

trats pseudo-tumoraux : Éléments anastomotiques soudés dans un vaste syncytium ; — éléments libres, de formes variées. Les figures intermédiaires abondent qui témoignent de la filiation des deux éléments ; les seconds issus des premiers par clasmotose.

En définitive, il s'agit ici d'une hyperplasie du système histiocytaire réticulaire que double cette propriété curieuse, élective, des éléments hyperplasiés, à élaborer ou à emmagasiner sous forme de granulation une substance d'ailleurs inconnue.

2°. — HISTIOCYTOSE INFLAMMATOIRE PROLIFÉRANTE. — Il faut entendre sous ce titre divers processus développés dans le derme, caractérisés d'une part par une allure structurale inflammatoire, d'autre part par une tendance hyperplasique manifeste de la lignée histiocytaire (Lymphogranulomatose).

A la vérité, nous sommes ici sur un terrain fort mouvant.

Il semble cependant que cette catégorie d'histiocytose puisse être envisagée à la lumière du « Mycosis fongoïde » pris comme exemple.

D'après les travaux de BERGER et VALLÉE (1930) (1) et de LAPIERE (1932) (2) les lésions types de cette affection seraient les suivantes :

1) Infiltration cellulaire dont le centre se trouve dans le derme, au niveau des glomérules sudoripares ou directement au-dessous d'eux. Elle semble y dé-

(1) BERGER et VALLÉE, — Le mycosis fongoïde, une réticulo-endothélium de la peau. Presse Médicale, 5 février 1930.

(2) LAPIERE. — Le mycosis fongoïde. Masson 1932.

buter et ne s'étendre que secondairement vers le corps papillaire et l'hypoderme.

2) Cette infiltration est nettement systématisée, siégeant aux stades de début autour des petits vaisseaux, des glomérules et conduits sudoripares.

En évoluant vers le stade terminal, les travées cellulaires s'élargissent par multiplication cellulaire et peuvent arriver à la confluence.

A ce stade, le tissu collagène dense est dissocié et morcelé.

3) L'appareil musculaire peut participer au processus par une tuméfaction de son endothélium et une dissociation de ses tuniques. Ces phénomènes sont bientôt suivis de la mobilisation des éléments cellulaires.

3) La lésion consiste essentiellement dans l'hyperplasie d'une seule espèce cellulaire. Ce sont de grands éléments ronds, fusiformes, ou encore étoilés.

5) Les lymphocytes sont rares dans les lésions fermées.

En résumé : hyperplasie d'une espèce cellulaire particulière, sa systématisation autour des annexes, vaisseaux et nerfs du derme, et la participation vasculaire endothéliale et adventitielle au processus hyperplasique.

Quelle interprétation donner de ces lésions ?

Les cellules hyperplasiques naissent sur place, dans le tissu conjonctif lâche.

Leur aspect, tantôt fusiforme, tantôt étoilé, d'une part, leurs connexions avec des cellules conjonctives fixes d'autre part, en font des éléments histiocytai-

res. Mais leur tissu matriciel ne s'étend point aux fibroblastes communs ; il est limité au tissu lâche qui entoure les vaisseaux, nerfs, planères, tissu qui se confond en partie avec le réseau trophomélanique de Borel-Masson, et qui n'est autre que le tissu réticulo-endothélial du derme.

L'endothélium a-t-on vu plus haut, participe à la réaction par une tuméfaction.

Dès lors, le mycosis fongoïde apparaît comme essentiellement limité à ce tissu reticulo-endothélial régional, c'est une réticulo-endothéliose de la peau.

4°. — HISTIOCYTOMES. — Quelques observations publiées durant ces dernières années ne laissent aucun doute sur l'existence de ce type de tumeur, encore que son cadre n'apparaisse pas dès à présent entièrement tracé.

C'est à PAUTRIER (1) et à son école que revient le mérite de l'identification de ces tumeurs dans la peau.

Il s'agit de petites formations en pastilles, en macarons, faisant partie intégrante du derme, d'évolution lente.

Histologiquement, la tumeur est constituée par le tassement assez étroit d'éléments figurés.

Éléments plus irréguliers, moins allongés que le lymphocyte, plus étoilé, à noyau plus volumineux, plus clair, à fin réticulum chromatinien, tassement des éléments ; parfois sans interposition de collagène.

(1) PAUTRIER. — Bull. Soc. Fr. de Derm. et Syphil., 1934, mars ; p. 604.

Protoplasma étalé, souvent vacuolaire et alors chargé de grains de lipoïdes. Mais l'élément ne va pas jusqu'à la grande cellule xanthelasmisée.

Il s'agit d'hyperplasie histiocytaire de cause inconnue, s'accroissant progressivement, que l'on considère comme une tumeur bénigne.

V. - Le Bouton d'Orient est-il une Histiocytose dermique ?

Ce bref rappel histologique nous permet de concevoir la définition suivante :

Il faut entendre par histiocytose inflammatoire, un processus réactionnel quasi-électif du système histocytaire sous l'influence d'un facteur irritatif quelconque, se traduisant par une hyperplasie de ce système avec des lésions associées (vaisseaux par exemple).

La leishmaniose cutanée, type bouton d'Orient, peut-elle être interprétée comme telle ?

a) *Opinions des auteurs à cet égard.* — LETULLE a attiré l'attention sur le fait que le Kala-Azar et le bouton d'Orient répondent à une lésion inflammatoire assez spéciale, caractérisée par la mise en activité de l'ensemble des macrophages contenus dans les régions où se localise le parasite.

Pour Ch. JOYEUX, PITTALUGA, FALCHI, la lésion essentielle consisterait en un blocage du système réticulo-endothélial avec hyperplasie des cellules réticulées. CASH et HU reprennent cette étude du point de vue expérimental et semblent aboutir aux mêmes conclusions.

Les constatations que nous ont permis de faire l'étude analytique des lésions du bouton d'Orient, autorisent-elles à penser ainsi ?

b) *Rappel de la cytologie du bouton d'Orient humain.* — Les divers types d'éléments constatés sur nos préparations sont les suivants :

1° de petites cellules à noyau arrondis, fortement colorées, basophiles, constituant l'élément réactionnel embryonnaire.

(au début, la plus grande partie de l'infiltrat)

2° des plasmocytes en nombre relativement important.

3° des macrophages bourrés de parasites.

4° des cellules épithélioïdes dont le nombre va en augmentant au fur et à mesure que le bouton évolue.

5° de rares cellules géantes multinucléées.

6° dans les régions où le chorion est encore visible, des cellules réticulées en stimulus, certaines en voie de mobilisation.

7° des histiocytes mobilisés.

Nous avons vu dans le chapitre de synthèse générale, que l'élément réactionnel type était la cellule épithélioïde, mais que son apparition n'était pas immédiate.

Le premier phénomène réactionnel a été un phénomène purement inflammatoire. Apparition au point inoculé, d'un granulome centré par un vaisseau qui est en réaction endothéliale, et au niveau duquel se produit une diapédèse intense.

A ce stade, les parasites sont libres.

Des cellules rondes nombreuses envahissent le derme. Les unes vont donner lieu à la formation de grandes cellules rondes basophiles, les autres à des plasmocytes, d'autres enfin, plus rares, à des histiocytes macrophages.

Bientôt, ces macrophages vont phagocyter les leishmanias, et la structure du granulome se modifie.

On note l'apparition de cellules épithélioïdes qui s'organisent en nodules tuberculoïdes, tandis que s'affirme une réaction histiocytaire nette, caractérisée par la mise en action des cellules réticulées et la mobilisation d'un certain nombre d'éléments qui ont des aptitudes macrophagiques intenses.

Mais, quel que soit le stade évolutif des boutons que nous avons examinés, jamais, en dehors de la réaction épithélioïde, nous n'avons rencontré une réaction hyperplasique spécifique analogue par exemple à celle du mycosis fongoïde.

La cellule épithélioïde n'est après tout qu'un stade évolutif de lignées cellulaires diverses.

La lignée sanguine peut la donner, comme la lignée conjonctive. Et, est-il vraiment possible de déterminer exactement la part qui revient à l'une et à l'autre au cours d'un processus inflammatoire ?

Pour parler vraiment de réaction histiocytaire, d'histiocytose, il faudrait admettre que le phénomène primordial se passe tout entier au niveau du système réticulé ; que l'aspect histologique présenté par la lésion est du entièrement à l'hyperplasie réactionnelle de ce système.

Or, nous savons que le bouton d'Orient débute toujours par une réaction exsudative au niveau des petits vaisseaux de la partie superficielle du derme, et qu'objective l'apparition du granulome primitif.

N'est-il pas logique d'admettre alors que la réaction leishmanienne est une inflammation banale avec prédominance de la réaction cellulaire locale.

Les phénomènes présentés au niveau du système histiocytaire ne sont que la traduction d'une partici-

pation normale au processus, de tous les éléments cellulaires qui se trouvent dans le territoire enflammé.

Dire qu'il s'agit là d'une histiocytose serait faire trop de part à une conception de spécificité cellulaire dans un cadre démesurément élargi.

Conclusions

1° L'aspect histologique du Bouton d'Orient varie sensiblement au gré de l'ancienneté de la lésion ; de là, l'explication de descriptions qui pouvaient paraître d'emblée disparates.

Au début, l'aspect est celui d'un granulome subaigu, riche en infiltrat cellulaire et notamment en plasmocytes et en éléments embryonnaires. Quelques éléments épithélioïdes sont perdus dans l'ensemble.

Progressivement le nombre de ces éléments épithélioïdes augmente ; bientôt se constituent des foyers nodulaires essaimés dans la masse granulomateuse : L'aspect est alors quelque peu tuberculoïde.

Cette structure tuberculoïde se trouve parfois accentuée du fait de la présence éventuelle de plasmodes multinucléés.

2° Cet aspect granulomateux au début, pseudo-tuberculoïde plus tard, du fait de quelques particularités structurales, peut simuler certaines affections de la peau, telles que le lupus, la sarcoïde, les syphilides.

3° Le diagnostic différentiel reste, dans l'ensemble, attaché à un faisceau de nuances histologiques que l'œil exercé ne saurait avoir de peine à peser.

4° Mais il est bien entendu que le diagnostic de la leishmaniose cutanée ne peut-être formel sans la constatation des parasites.

5° La répartition des parasites se fait surtout en surface et dans les zones périphériques du bouton.

Au surplus, ces parasites, abondants au début et à la période d'état, se raréfient et manquent à peu près absolument dans les derniers mois.

On ne saurait l'oublier au cours du diagnostic de la leishmaniose cutanée.

6° Les expériences qui ont été poursuivies sur l'animal, en particulier sur le singe, ont permis de constater que les lésions du bouton expérimental, étaient identiques à celles du bouton humain.

7° L'étude du bouton humain spontané et du bouton expérimental, permet de relever dans l'inflammation leishmanienne une progression cyclique remarquable dans les altérations évolutives : Au fur et à mesure de son vieillissement, la lésion se modifie dans un sens déterminé.

Sans doute peut-on penser que l'on a là un exemple remarquable de l'influence du terrain sur le mode réactionnel des tissus.

8° Le Bouton d'Orient est-il une histiocytose ainsi que certains auteurs l'admettent ?

Si l'on envisage cette question en gardant présent à l'esprit ce qu'il convient d'appeler actuellement histiocytose, il ne nous paraît pas douteux que la leishmaniose cutanée n'entre pas dans ce groupe.

Il s'agit d'un « granulome leishmanien ».

Bibliographie

A

- ADLER S. — A note on the histopathology of a case of expérimental cutaneous leishmaniosis. (*Ann. trop. Med. paras.* 1926, 17 Déc. Vol. 20, n° 4; pp. 407-410).
- ALDER M.-B. et THEODOR O. — The transmission of *Leishmania tr.* from artificially Infected sandflies to Man. (*Ann. Fr. Méd. a. paras.* Vol. XXI, juillet 1927 ; pp. 101-103).
- AGRONIK. — Zwei Falle von Hautleishmaniosis. (*Dermat. Woch.* 1925, 14 Nov., Vol. 81, n° 46; pp. 1665-1673).
- AGRONIK. — On the propagation, pathogenesis, and treatment of the Oriental sore. (*Russian Jl., trop. Med. Moscow* ; 1925, n° 1-2-3 ; pp. 65-68).
- ALMENARA GUILLERMO. — Anatomia patologica de las leishmaniosis dermicas. Lima 1916, Impreto del Centro Editorial. (*Ref. Ann. de Dermatol. et Syph.* 1916-17 ; V° série ; p. 443).
- ANDERSON Ch. — Chronique des Leishmanioses en Afrique du Nord. (*Revue Tunisienne des Sciences Médicales* ; 1926, 8 Mars).
- ARCHIBALD R. G. — (*Fourth Rep. Welcome trop. research. Labor.* 1911, C.A., p. 207).
- AREA LEO, ANTONIO EUGENIO. — The Wassermann test in Leishmaniosis. (*Mem. de Inst. Oswaldo Cruz* ; 1922, T. XV ; p. 116).
- ARNDT G. et ZURN. — Kürzer Klin. Beitrag zur Kenntnis der Oriente beule. (*Arch. f. Dermatol.* 1912, n° 113 ; p. 45).
- ATA BEY, GOLDBERG, OMAR BEY. — Experimentelles über die Jéricho Beule. (*Centralblatt f. Bakt.* 1917, Vol. 79 ; n° 1).
- AXELOS. — Etudes expérimentales sur la propagation du B. d O. (*Bull. de la Soc. de Médecine de Gand*, 1901).

B

- BACQUE B. — A propos d'un cas de B. d'O observé dans le pays des Dunes (Oued Souf). (*Arch. I. P. Afrique du Nord*, n° 1 ; p. 82, 1921).

- BALINA PEDRO L. — Ein fall von Geschwüring und vers-tremmeln der Leishmaniosis durch Brechweinsteins-pritzungen ins Blut Geheilt. (*Soc. dermatol. Argentina* ; *Buenos-Aires*, 1923, T. 22, n° 111).
- A. BAYLEY DE CASTRO. — Notes on Oriental Sore. (*Indian M. Gaz*, 66, 391-392, Juil. 1931).
- BEHDJET. — Leishmaniose der Haut. (*Dermat. Wochenschrift*, XCVI, n° 13, 1933 ; p. 447).
- BENOIT. — Huit observations de B. d'O. (*Arch. T. P. de Tunis*, 1907, III ; p. 130).
- BERGEL. — La signification biologique et clinique des lymphocytes dans la syphilis. (*Dermatol. Zeitschr.* 1922 Vol. 35, p. 279).
- BETTMANN. — Ueber die Orient Beule. (*Munch. med. Wochenschrift*, 1907, n° 54 ; p. 289).
- BETTMANN et WASIELEWSKI V. — Zùr Kenntniss der Orient Beule und ihres Erregers. (*Beihefte 5, Archiv für Schiffs U. Tropen Hygien.* Juillet 1909 ; p. 52).
- BEYLOT. — Clou de Biskra. (*Recueil de Mémoires de Méd. et Chir. M^{re}*, 2me série, T. XI, 1853).
- BILLET A. — Sur un cas de Clou de Biskra. (*Soc. de Path. Exot.* 1909, 10 Fév., Bull. II ; pp. 88-93).
- BINET. — Note sur le microorganisme du B. d'O. (*C. R. Soc. de Biol.* 1906, n° LX, p. 1155).
- BLANC G. et CAMINOPETROS J. — Sur quelques cas de B. d'O observés à Athènes. (*Archives T. P. Hellénique*, 1928, Vol. 2, n° 1 ; pp. 36-48).
- BOINET et DEPERET. — Le Bouton de Gafsa au camp de Sathonay. (*Archives de Méd. et Phar. M^{re}*, 1884 ; pp. 286-321).
- BOINET ET DEPERET. — A propos du B. d'O. (*Bull. de la Soc. d'Anthropologie de Lyon*, 4 Déc. 1884).
- BONNIN. — La lymphocytose tissulaire. (*Archives des Maladies du cœur* ; Mai 1923).
- BORDIER A. — Le B. de Biskra et la Véruga. (*Archives de Méd. navale*, XXX ; 1880 ; p. 382).
- BOUILLIEZ MARC. — Recherches expérimentales sur Leishmania Tropica. (*Bull. Soc. Path. Exot.* 1917, Janv., Vol. 10, n° 1 ; pp. 66-86).
- BOUQUET. — Le Bouton de Biskra. (*Thèse de Paris*, 1887).

- BRACHMACHARI U.N. — A new form of cutaneous leishmaniosis. *Ind. Med. Gaz.*, Vol. 57, n° 4, 1922 ; pp. 125-127).
- BRAULT J. — Hygiène et prophylaxie des maladies des pays chauds. (*Paris*, 1900 ; p. 97).
- BROCQ et VEILLON. — Note sur un bouton d'Alep. (*Ann. de Dermat. et de Syphil.*, 1897, 3me série ; T. VIII ; p. 553).
- BROWN L. — Allergie et Maladies allergiques. (*Practitioner* (*London*) ; CXXIX, n° 6 ; Déc. 1932).
- BRUMPT. — Précis de Parasitologie. (*Masson*, 1922).
- BUSSIERE A. — Article B. d'O. (*In Traité Grall et Clarac* 1919).

C

- CAMBILLET. — Un cas de B. d'O. à Flatters. (*Soc. de Path. Exot.* 1909, 21 Juil. ; pp. 388-391).
- CAMINOPETROS. — Les leishmanioses en Grèce ; données épidémiologiques et expérimentales. (*Ref. Marseille Médical* ; 20-25 Sept. 1932 ; p. 545).
- CANAAN T. — Die Jericho Beule. (*Arch. f. Schiffs U. Tropen Hyg.* Vol. 20 ; 1916 ; p. 109).
- CARDAMATIS. — La leishmaniose en Grèce. (*Soc. Path. Exot.* 1909, 12 Mai ; pp. 257-261).
- CARDAMATIS. — Observation microscopique sur un Bouton d'Orient non ulcéré. (*Soc. Path. Exot.* 1909, 21 Juil. ; pp. 391-392).
- CARDAMATIS et MELISSIDIS. — Deux cas de Bouton d'Orient, dont le premier très rare. (*Bull. soc. path. Exot.*, 12 Juil. 1911 ; pp. 454-458).
- CARINI et PARANHOS. — Identification de « l'ulcère de Bauru », avec le B. d'O. (*Soc. de path. exot.*, 1909, 12 Mai ; pp. 255-257).
- CARTER J.N. — Note on oriental sore. (*British. Med. Journal*, Sept.-Nov. 1909).
- CASH J. R. et HU C. N. — The clasmatoocyte in Experimental Kala Azar. (*Far Eastern Association of tropical Médecine, transaction of the seventh Congress, British Indian*, 1927, Vol. 3 ; pp. 44-61).

- CASTELLANI et CHALMERS. — (*Manuel of tropical Médecine*, Londres, 1919 ; pp. 2165-2175).
- CECCALDI. — Clou de Biskra. (*Recueil de Mem. de Méd. et Chir. M^{re}*, 1853).
- CHAILLOT L. et SAUNIE L. — Observation d'un cas de Leishmaniose canine cutanée rappelant le B. d'O. (*Bull. Soc. Path. Exot.* 24 ; pp. 535-538, 1931).
- CHANTEMESSE. — Note sur le B. du Nil. (*Ann T. P.* Sept. 1887, n° 9 ; p. 477).
- CORNWALL J.-W. — Note on the histo pathology of non ulcerated oriental sore. (*Indian Journal of méd. res.* 1921-1922 ; T. IX ; p. 545).
- CORRE. — Traité clinique des maladies des pays chauds, (1887 ; p. 600).
- CHRISTOPHERSON J.B. — The « Blue bodies » in leishmaniosis. (*Proc. of the Royal Society of med. Sect. of trop. dis. and parasitology*, 1922 ; p. 21).
- CUNNINGHAM. — A peculiar parasitic organism in the Dehli boil. (*Scient. mem. of med. offic. of the army. of India, Calcutta*, 1885).

D

- F. DA FONSECA. — Infecção experimental do cão par cultura de leishmania brasiliensis Vianna, 1911. (*Ann. de Fac. de Méd. de São-Paulo*, 1928 ; pp. 53-57).
- DA MATTA. — Leishmania tropica. (*Rev. med. de São-Paulo*, 1910, 30 Nov. (*Ref. Bull. I. P.* 1911 ; p. 401).
- DANEL M.-L. — Boutons d'Orient multiples. (*Bull. soc. Path. Exot.* T. 17 ; p. 562, Juil. 1924).
- DARLING. — (*Arch. of intern. Med.* 1912).
- DENOEU. — Le Bouton d'Alep ; son diagnostic ; son traitement. (*Marseille Médical*, 61 ; pp. 272-281, 1924).
- DIENES L. et MALLORY T.-B. — Etudes histologiques sur les réactions allergiques. (*British Journal of Pathology*, Boston VIII, n° 6, Nov. 1932).
- H. DU BOIS. — Physiologie et physiopathologie du système Réticulo endothélial. (*Mason*, 1934).
- DUBREUILH W. — Les leishmanioses tégumentaires (*Journal Méd. de Bordeaux*, 1926, Janv., 25 ; Vol. 103, n° 2 ; pp. 53-58).

- DUBREUIL et FAVRE. — Les cellules plasmatiques. (*Arch. d'anat. microscopique*, T. XVII, 1920).
- DUHRING. — Traité des maladies de la peau (1883).
- DUPONT A. — Un cas de B. d'O. à structure de sarcoïde de Boeck. (*Ann. de Dermatol. et Syphiligraphie* ; pp. 453-461, Mai, 1930).
- DUPONT. — Leishmaniose cutanée à structure histologique de sarcoïde de Boeck. (*Bull. soc. Fran. de Dermatol. et syphil.*, 13 mai 1934 ; pp. 1291-1294).

E

- ESCOMEL E. — Contribution à l'étude de la leishmaniose américaine. (*Soc. Path. Exot.* 1916, Avril ; Vol. IX, n° 9 ; pp. 215-219).
- ESCOMEL E. -- La leishmaniose américaine et les leishmanioses en Amérique. (*Bull. soc. path. exot.* 1929 ; Vol. 22, n° 1 ; pp. 35-46).

F

- FALCHI G. — Considerazioni cliniche et istopatologiche sulle leishmaniosi cutanéa. (*Gior. ital. di Dermatol. et siphil.* LXVIII, n° 5, Oct. 1932 ; p. 1485).
- FELKE. — Ueber einen Fall von Orient. Beule zugleich im Beitrag Zur Histologie derselben. (*Dermat. Zeitschrift*, 1920, T. XXIX ; p. 280).
- FERGUSSON A.-R. — Sur les caractères du granulome parasitique appelé B. d'O. (*Revue Méd. d'Egypte*, Mai 1914 ; p. 112).
- FERGUSSON A.-R. et OWEN RICHARD. — Parasitic granuloma a condition allied to oriental sore occurring in Egypt. (*Ann. of trop. med. a parasitology*, T. IV, f. 2, 1910 ; p. 151).
- FINK H.-C. — Oriental sore. (*British Med. Journal*, 1909, p. 822).
- FIRTH R.-H. — Notes on the apparence of certain sporozoon bodies in the protoplasm of an oriental sore. (*British med. Journal*, 10 Janv. 1891, T.I.; p. 60).
- FIRTH R.-H. — Oriental sore. (*In Albutt's system of Médecine.*, Vol. 11 ; part. II, 1907).

- FRANCO E.-E. — Etudes sur les leishmanioses. (*Journal de Ciencias Fisicas et Naturais*, 3me série, n° 8, 1921, *Imprensa Nacional Lisboa*).
- FRANCO E.-E. — Hémopoièse et hémocathérèse dans les ganglions lymphatiques. (*C. R. des séances de la soc. de Biol.*, 14 mai 1921, T. 84 ; pp. 998-1000).
- FRANCO E.-E. — Contribuzione alla conescenza dell' Anatomia patologica della leishmaniosi cutanéomucosa od Americana. (*Archivio per le scienza Mediche*. Vol. XLIV, 1921).

G

- GABBI M. et LACAVA F. — Studi interno al alcune malattie tropicali. (*Rome*, 1910 ; fasc. II).
- GALY BRULAT. — Le B. d'O. (*Thèse Paris*, 1882).
- GANAPATI PANJA. — Production of oriental sore in man by flagellate culture of leishmania tropica. (*Indian M. Gaz.* 62 ; p. 250, Mai 1927).
- GASPERINI C. — Allergie dans le B. d'O. (*Ann. d'Igiène*, n° 6 ; p. 432, 1930).
- GAUCHER et BLOCH M. — Bouton de B. et réaction de W. (*Bull. Soc. Fr. de Dermatol. et Syphil.*, 1914 ; Vol. 25, n° 1 ; pp. 2-4).
- GAUCHER et BLOCH. — Un cas de clou de B. avec réaction de W. positive. (*P. M.* 1914, n° 5 ; p. 50).
- GIUGNI F. — Due novi casi di Reperto culturale della Leishmania Tropica del Bottone d'Oriente. (*Malaria et Malattie dei paesi caldi*. Mai-Juin 1914 ; Vol. 5 ; pp. 183-185).
- GIUSEPPE MARIANI. — Contributo alle conoscenza anatomo pathologica della Leishmaniosi cutanea Mediterranea. (*Malaria et Malattie d. paesi caldi*, 1914-1915. Sept.-Déc. Vol. 5, n° 5-6 ; pp. 321-340).
- GOLDBERG. — Experimentelles über Jéricho-Beule. (*Zentralbl. f. Bakt.* Vol. 78, 1916).
- GOUDER R. — Experimentelle übertragung von Orient beule auf Mäuse. (*Arch. f. Schiffs u. trop. Hyg.* T. XVIII, 1913 ; p. 410).

- GOUGEROT H., CARTEARD A. et LORTAT JACOB. — Leishmaniose cutanée papulo-squameuse lupoïde non ulcéreuse. (*Bull. soc. fr. de Dermat. et Syphil.* n° 6, Juin, 1933 ; p. 874).
- GRALL et CLARAC. — Article B. d'O. in : (*Traité de path. exotique*, T. VIII, p. 321 ; Baillière, 1919).
- GROS. — L'ulcère à Leishmania sur le littoral algérien. (*Bull. Soc. Path. Exot.* 1909 ; pp. 298-300).
- GUILHON. — (*Thèse Paris*, 1833).

H

- HASSAN. — Beobachtung über die Aegypt Beule. (*Verhandl. d. X intern. Med. Kongress in Paris*, 1891 ; p. 203).
- HENYER et CORNET C. — Un cas de leishmaniose cutanée. (*Bull. soc. path. exot.* Fév. 1918 ; Vol. 11, n° 2 ; p. 57).
- HERXEIMER und BORNEMANN — Über die Orient Beule. (*Verhandlungen des V. intern. Dermatol. Kongress. Berlin*, 1904).
- HIGOUMENAKIS G. — Le B. d'O. et son traitement moderne. (*Masson*, 1930).
- HOEPLI R. — Neuere pathologische Befunde bei experimentelles Trypanosomiasis und Leishmaniosis. (*Arch. f. Schiffs und Tropen Hyg.* 1929, Vol. 33, n° 3 ; pp. 101-112).
- HUDELO et CAILLIAU. — Le tissu réticulo endothélial à l'état normal et pathologique. (*Ann. dermatol et Syphil.*, Mars 1928).

J

- JACKSON T.W. — (*Tropical Médecine*, 1907).
- JAMES S.P. — (*Scient. mem. by Office of the méd. and sanit. Dep. of the Gov. of India.*, 1905 ; new séries, n° 13).
- JEANSELME. — Cours de Dermatologie exotique (1904, pp. 206-213).

- JEANSELME. — B. d'O, et réaction de Wassermann. (*Bull. Soc. Fr. de Dermat. et Syphil.* 1914, Vol. 25, n° 4 ; pp. 194-197).
- JEANSELME, HUET et HOROWITZ. — Un cas de B. d'O. accompagné de lymphangite scléreuse réticulée de l'avant-bras. (*Bull. de la Soc. fr. de Dermat. et Syphil.*, 1928, Mars, n° 3 ; pp. 221-225).
- JEANSELME et LANGERON. — De l'envahissement des lymphatiques par les parasites des leishmanioses cutanées. (*Bull. de l'Acad. de Médecine* ; 28 Juil. 1914 ; p. 92).
- JEANSELME et RIST. — Précis de pathologie exotique. (Paris, 1909 ; p. 502).
- JESSNER und AMSTER. — Leishmania Vaksine. Leishmania Reaktion. (*Deutsche medic. Wochenschrift.* 1925 ; Ann. 51 ; p. 784).
- JOYEUX CH. — Travaux récents sur les leishmanioses cutanées. (*Revue pratique des mal. des pays chauds.* 1928, Vol. 8, n° 12 ; pp. 608-619).
- JOYEUX CH. — Précis de Médecine Coloniale. (Masson, 1927 ; p. 339).

K

- KALOLOVA DI LOTTIOVA. — Immunisation contre le B. d'O. (*Zentralblatt für Haut und Geschlechts Krankheiten* (Berlin) XLIII ; n°s 9 et 10 ; 10 Fév. 1933).
- KAPOSI M. — Pathologie et traitement des maladies de la peau. (1891, T. I. ; pp. 534-541).
- KELSCH. — Cité par Weber. (*Recueils Mem. de Med. et Chir. M^{ce}*, T. XXXII ; p. 44, 1876).
- KISSMEYER A. — Contribution à l'étude anatomo-pathologique des sarcoïdes. (*Bull. soc. Fr. de Dermatol. et de Syphil.*, 13 Mai 1934 ; pp. 1278-1284).
- KROUPNIKOFF. — Quelques détails sur la clinique et l'histologie du B. d'O. (*Revue française de Dermat. et de Syphil.* 1925 ; T. I. ; p. 651).
- KUHN JOHANNA. — Ein Beitrag Zür Kenntniss der Histologie der endemischen Beule. (*Virch. Arch.* CL ; n° 2 ; p. 372, 1897).

- KYRLE. — Ueber tuberkuloïde Gewebstrukturen der Haut.
(*Archiv. für Dermatologie und Syphil.* Bd. CXXV,
p. 401).
- KYRLE J. et REENSTIERNA. — Anatomische experimentelle studien über Aleppo Beule. (*Arch. fur. Dermatol. u. Syphil.* 1921 ; T. CXXVIII ; p. 160).

L

- LA CAVA. — De la leishmaniose des muqueuses et de la première découverte de la leishmania tropica flagellée dans le corps humain. (*Bull. Soc. Path. Exot.*, 11 Déc. 1912 ; n° 10 ; pp. 808-812).
- LANTERI G. — Seculiari forme riproduttive (processo de divisione per strozzamento) della Leishmania tropica, in un caso di Bottone d'Orient. (*Gior. Ital. di dermat. e Sifil.* 69 ; pp. 925-931 ; Juin 1928).
- LAURENTIER. — Contribution à l'étude cytologique du syphilome. (*Ann. de Dermat. et de Syphil.* 1923, n° 7, Juil. ; p. 445).
- LAVERAN. — Contribution à l'étude du Clou de Biskra. (*Ann. de Dermatol. et de Syphil.*, 1880 ; p. 173).
- LAVERAN. — Nouvelle contribution à l'étude des infections expérimentales de la souris par la leishmania tropica. (*Bull. soc. path. exot* 1915 ; 9 Juin ; Vol. 8 ; n° 6 ; pp. 368-369, et 10 Nov., p. 680).
- LAVERAN. — Leishmaniose cutanée expérimentale chez les Macaques et chez les chiens. — Condition de l'immunité. (*Bull. soc. path. exot.* 1916, Avril ; Vol. 9, n° 4 ; pp. 265-275).
- LAVERAN. — B. d'O. expérimentaux. (*Bull. soc. path. exot.* 1917 ; Avril, n° 4 ; pp. 291-293).
- LAVERAN. — Les leishmanioses. (*Masson*, 1917).
- LAVERAN. — Sur les leishmanioses expérimentales et en particulier sur la leishmaniose canine chez la souris blanche. (*Bull. soc. path. exot.* 1918, Fév. ; Vol. 11, n° 3 ; pp. 205-216).
- LAVERAN et NATTAN LARRIER. — Contribution à l'Etude de la Espundia. (*Bull. soc. path. exot.* ; pp. 176-179 ; 13 Mars 1912).

- LAZARUS-BARLOW. — The elements of pathological anatomy and Histology. — 1903.
- LEFOOS et PARASKEROPOULOS. — Un cas de Leishmaniose cutanée. (*Bull. soc. path. exot.*, Fév. 1918 ; Vol. 11, n° 2 ; pp. 59-60).
- LEGER M. — Leishmanioses viscérales et tégumentaires. (*Rev. Med. Cir. do Brasil*, 1928 ; Vol. 36, n° 5 ; pp. 195-204).
- LELOIR H. — (*Archives de Physiologie*, 1878-1880).
- LELOIR. — Leçon sur les lésions élémentaires de la peau étudiées du point de vue étiologique et anatomo-pathologique. (*in « Clinique de l'Hôpital St-Sauveur »*, 1884).
- LELOIR et VIDAL. — Traité descriptif des maladies de la peau. (*Masson*, 1890 ; Livraisons 1 et 2 ; pp. 78-86).
- LEMANSKY. — Le B. d'O. (*Rev. internat. de méd. et de chir.*, Tunis, 10 Mars 1897).
- LEWANDOWSKY. — Die Tuberkulose. (*Springer*, 1916).
- LINDENBERG A. — L'ulcère de Bauru ou le Bouton d'Orient au Brésil. (*Bull. soc. path. exot.*, n° 5, 12 Mai 1909 ; pp. 252-254).
- LOEHE. — Orient beule. (*Zentralblatt für Haut u. Geschlechts*, Kr. XLIII, n°s 11-12, Fév. 1933 ; p. 612).
- LOGHMANN MOHAMMED. — « Salek ». (*Thèse Paris*, 1908).
- LOUSTALOT. — (*Thèse Lille*, 1888 ; pp. 72-76).
- LOW G.-C. et NEWHAM H.-B. — Orient beule und ulzerierendem Granulom. (*British Med. Journ.*, 1916 ; II ; p. 387).
- LOWENHARDT. — Uber di Orient beule. (*Zentralblatt f. Chirurg.* n° 27, 1899).
- LYSTER et MC. KYNSTRY. — Oriental sore. (*Journal Trop. Med. Hyg.* n° 11. 1918 ; p. 119).

M

- MACADAM W. — On the histological resemblances of oriental sore to epithelioma. (*British Journal of Surgery*. 1919-20 ; T. 7 ; p. 487).

- MACHATTIE C. et MILLS E.-A. — Naturally occurring oriental sore of domestic cat in Irak. (*T. of the Royal Soc. Trop. Med. Hyg.* 25 ; pp. 103-106 ; Août 1931).
- MAC KINSTRY W.-H.-A. — Sérological Investigation of oriental sore. (*British Med. Journal*, 1922, n° 3188 ; p. 185).
- MAC LEOD J.-M.-H. — Cutaneous Leishmaniosis. (*Proced. Royal Soc. Med.* XXVI ; n° 6, 1932 ; p. 746).
- MANSON S.-P. — Manuel de path. exotique. — Traduction Guibaud (1904).
- MANSON S.-P. — Oriental sore and its Parasite. (*Journ. of. trop. Med.* 1907 ; pp. 380.-385).
- MARZINOWSKY E.-J. — Die Orientbeule und ihre Aetiology. (*Zeit für Hygiène.* T. LVIII, 1907 ; p. 327).
- MARZINOWSKY E.-J. — Etiologie du Bouton d'Orient. (*Thèse de Moscou*, 1909).
- MARZINOWSKY E.-J. — Zür der parasitologie und pathologischen anatomie der Hundeleishmaniose. (*Arch. für Schiffs und Tropen Hygiene* ; 1925 ; T. 29, p. 234).
- MARZINOWSKY E.-J. — L'immunité dans le B. d'O. (*Bull. Soc. Path. Exot.*, Octobre 1928 ; Vol. 21, n° 8 ; pp. 638-641).
- MARZINOWSKY und BOGROW. — Zür Aetiology der Orientbeule. (*Virchow's Archiv* ; 1904 ; Vol. 178 ; Heft 1 ; p. 112).
- MARZINOWSKY und SCHOUREN KOFF. — Ueber die Immunitätsverhältnisse bei der Orientbeule. (*Russian Journal of trop. Med.* 1924, n° 2).
- MASNOU. — Du clou de Biskra au bouton des Zibans. (*Gaz. Med. de l'Algérie* ; 1859 ; pp. 2-39).
- MASSIP. — Clou de Biskra. (*Recueil de Mem. de Med. et Chir. M^{re}*. 2me série ; T. 11 ; 1853).
- MAYER M. et NAUCK E.-G. — Leishmaniose der Haut und Schleimhäute. (*Handbuch der Haut und Geschlechts Krankheiten.* Bd. 12 ; T. 1 ; Berlin, Springer, 1932).
- MESNARD J. — Un cas de Leishmaniose cutanée (B. d'O.) Incubation particulièrement longue. (*Bull. Soc. Path. Exot.*, 1928, Nov. 14 ; Vol. 21, n° 9 ; pp. 761-763).

- MESNIL, NICOLLE et REMLINGER. — Sur le protozoaire du Bouton d'Alep. (*C. R. Soc. de Biol.* 1904 ; 23 Juil., T. LVI ; pp. 167-169).
- MESNIL, NICOLLE et REMLINGER. — (*C. R. Soc. Biol.* T. 57 ; 23 Juil. 1904 ; p. 167).
- MESNIL, NICOLLE et REMLINGER. — Recherche du protozoaire de Wright dans 16 cas de Bouton d'Alep. (*Bull. Soc. de Path. Exot.*, 22 Janv. 1908 ; I ; pp. 41-44).
- MEYER MARTIN. — Tierversuche mit *Leishmania Tropica* (Orientbeule). (*Dermat Wochenschrift*, 1929 ; Vol. 88. n° 8 ; p. 286-288).
- MIDY ROBERT. — Le conjonctif histiocytaire. Système réticulo endothélial. (*Thèse, Paris*, 1934).
- MILLS E.-A. MACHATTIE et CHADWICK C.-R. — Histopathology of oriental sore with spécial reference to its natural occurrence in the dog. (*Tr. Roy. Soc. of Trop. Med. and Hyg.*, 24 ; pp. 67-74 ; Juin, 1930).
- MONACELLI M. — La Leishmaniosi cutanea in Italia. (*Pozzi, édit., Roma*, 1934).
- MONTENEGRO J. — Anatomia pathologica da Leishmaniose cutanea. (*Ann paulista de Med. e Chir.*, 1924 ; T. 15 ; p. 5).
- MONTPELLIER J. — Clou de Biskra observé dans les environs d'Alger. (*Bull. Soc. Path. Exot.* 1925 ; 11 Mars ; pp. 249-251).
- MONTPELLIER J. et FRANÇOIS J. — L'importance de la squame-croûte dans le diagnostic du bouton d'Orient. (*Algérie Médicale*, juin 1934 ; pp. 398-399).
- MORETTI EGISTO. — Sur un cas rare de B. d'O. unique, palpébral, simulant l'épithélioma (*Rivista Sanit-Siciliana* ; Vol. XXI, n° 4, 1933).
- MOTTA CUNHA. — A reccão giganteo-cellular na leishmaniose tegumentar cutanea. (*Brasil Médico*, 1928, Vol. 42, n° 37 ; p. 1034-36).
- MOTTA CUNHA. — Histo-pathologia da leishmaniose tegumentar cutanea. (*Ann. de Fac. de Méd. de Sao Paulo*, 3 ; pp. 101-115 ; 1928),

N

- NATTAN LARRIER. — D. du B. d'O. par la recherche de son piroplasme. (*Soc. Méd. des Hôpitaux* ; 23 Nov. 1906).
- NATTAN LARRIER. — Le Bouton d'Orient et son parasite. (*P. M.* 1907, 13 Juil. ; pp. 442-444).
- NATTAN LARRIER. — Le piroplasme du B. d'O. (*Rev. de Méd. et d'Hyg. Tropicale* ; 1907-8, T. IV ; p. 81).
- NATTAN LARRIER et BUSSIÈRE. — Examen microbiologique de dix cas de B. d'O. (*Bull. Soc. Path. Exot.*, 22 Janv. 1908 ; I ; pp. 48-51).
- NATTAN LARRIER et BUSSIÈRE. — Formule leucocytaire chez des sujets atteints de B. d'O. (*Rev. de Méd. et d'Hyg. Tropicale*, 1908 - V ; n° 1).
- NATTAN LARRIER et BUSSIÈRE. — Répartition des Leishmanioses dans le B. d'O. (*Soc. de Path. Exot.*, 13 Janv. 1909 ; *Bull.* 1-2 ; pp. 26-29).
- NETTER. — (*Thèse, Strasbourg*, 1856).
- NEUMANN R.-O. — Leishmania tropica in peripheren Blute bei der Delhi Beule. (*Centralblatt für Bakter.*, 1909 ; T. LII ; p. 469).
- NEVEU-LEMAIRE M. — Observation clinique de B. d'O. multiples. (*Bull. Soc. Path. Exot.* T. 18 ; Janv 1925 ; p. 44).
- NICOLAS et FAVRE. — Contribution à l'étude pathologique des syphilides tertiaires cutanées, cellules géantes et follicules syphil. (*Annales des maladies vénériennes* ; 1907 ; p. 401).
- NICOLAS J. et MASSIA G. — Sur une forme lupéide du B. d'O. (*Bull. Soc. Fr. de Dermatol. et syphil.*, Janv. 1930 ; Vol. 37, n° 1 ; pp. 54-56).
- NICOLLE CH. — Etude microscopique de cinq cas de B. d'O. (*Arch. de l'I.P. de Tunis* ; 1907, n° 3 ; p. 142).
- NICOLLE CH. — Culture du parasite du B. d'O. (*C. R. Ac. des Sciences.* T. CXLVI, 13 Avril 1908 ; p. 842).
- NICOLLE CH. — Le Bouton d'Orient. (*Nouveau Traité de Médecine* ; p. 201 ; Enriquez, Laffitte, Laubry).
- NICOLLE et MANCEAUX. — Recherches sur le B. d'O. (*Ann. I. P. Tunis* XXIV ; 1910 ; p. 673).

- NICOLLE et MANCEAUX. — Données expérimentales nouvelles sur le B. d'O. (*Bull. Soc. Path. Exot.* T. IV; p. 134 ; 1911).
- NICOLLE et NOURRY BEY. — Recherches sur le Bouton d'Alep. (*Ann. de l'I.P.* XI, n° 9 ; p. 777 ; 1897).
- NICOLLE et SICRE. — Etude microscopique du B. d'O. qui a servi de point de départ à mes expériences. (*Arch. I. P. de Tunis* ; 1908, n° 3 ; pp. 117-125).

O

- OBERLING. — A propos des réticuloses. (*Bull. Soc. Fr. Dermatol. et Syphil.*, 13 mai 1934 ; pp. 1267-1273).
- OWEN D.U. — Case of oriental sore of 17 years duration. (*Ann. Trop. Med.* 22 ; pp. 43-46 ; Juin 1928).

P

- PARROT. — Notes sur la leishmaniose expérimentale. (*Arch. I. P. d'Algérie* ; Déc. 1928 ; Vol. 6, n° 4 ; pp. 453-464).
- PATTON. — Oriental sore. (*Scientif mem, by officers of the med. and sanit. depart. of the Gov. of India.* 1911 ; n° 50).
- PANSINI L. — Di uno strano caso di Leishm. externa cutanéa a forma pseudo épithéliomatososa. (*Rinasc. Med.* 8. 1931 ; p. 202).
- PAUTRIER et WORINGER. — Contribution à l'étude de l'histo-physiologie cutanée. (*Ann. de dermat. et syphil.* Oct. 1930 ; pp. 985-1006).
- PAWLOWSKY E. — Zür Entdckungsgeschichte der Leishmania parasite. (*Zentr. f. Bakt.* 1931, 20 nov. Vol. 123 ; pp. 14-19).
- PEDROSO A. et DIAS DA SILVA. — Botão do Oriente. (*Arch. da Soc. d. Med. et Cir. de São-Paulo* ; T. I ; p. 8, 1911).
- PERNIN L. — Le Bouton d'Orient en France. (*Thèse, Paris*, 1922).

- PHOTINOS B. PANAGIOTIS. — Formes atypiques infiltrées en nappes de la leishm. cutanée (B. d'O). (*Ann. de Dermat. et Syphil.* 1930 ; 7me série ; Vol. I, n° 11 ; pp. 1184-1187).
- PHOTINOS B. PANAGIOTIS. — La Leishmaniose cutanée ou B. d'Orient. (*Rev. Colon. de Méd et de Chir.*, 15 Fév. 1931).
- PONCET F. — Le clou de Gafsa. (*Ann. I. P.* 1887 ; T. I. ; pp. 518-524).
- POPOFF L. — Les dermoréactions colorées. Etude expérimentale de l'Allergie cutanée. (*Bull. Soc. Fr. de Dermatol. et Syphil.* n° 2, Fév. 1933 ; p. 288).
- PORTUGAL H. — Contribuição ao estudo da histopatologia de la leishmaniose tegumentar cutanea. (*Rev. Med. Cir. do Brasil*, 37 ; pp. 403- 412 ; Oct. 1929).
- PULVIRENTI G. — Anatomia patologica diagnosi, prognosi e cura della leishmaniosi cutanea. (*Malaria e Mollattie dei paesi Caldi* ; Sept.-Déc. 1914).

R

- RAYBAUD A. — (*Bull. Méd.* n° 5 ; Janv.-Fév. 1929 ; p. 130).
- RAYBAUD A. — La médecine pratique, n° 2 ; 1929, 28 Fév. ; p. 29).
- RAYNAUD L. — Bouton d'Orient. (*La pratique dermatol. Paris* ; T. I. ; 1900 ; p. 484).
- REDAELLI P. — Sul quadro isto patologica del Bottone d'Oriente. (*Bull. della Soc. Med. Chir. di Catania* ; Vol. II ; p. 142 ; 1924).
- REINHARDT A.-L. — Der Erreger der Aleppobeule. (*Zeitschr. f. Hyg.* T. LXII ; 1908 ; p. 49).
- RIEHL. — Zùr Anatomie und Aetiologie der Orienbeule (*Wierteljahresschrift für Dermatologie u. Syphil.* Wien 1886).
- RIGHI I. — Per la leishmaniosi in Sardegna. (*Lo sperimentale*, 1922 ; p. 76-87).
- ROUSSY G. et LEROUX R. — Diagnostic étiologique de la Syphilis. (*Journal Médical Français* ; Août, 1923).
- ROUX. — Traité pratique des maladies des pays chauds. T. III ; p. 263 ; 1888).

ROW R. — Generalised Leishmaniosis induced in amouse with the culture of *Leishmania tropica* of oriental sore. (*Bull. Soc. Path. Exot.*, 1914 ; Vol. 7 ; p. 272).

S

SCATTURO A. — Nuovi casi di bottone d'Oriente in provincia di Agrigento Contributo all' unicita dei parassiti di Wright e di Leishman. (*Riv. San. Siciliana* 20 ; pp. 483-485 ; 1^{er} Avril 1932).

SCHEUBE B. — The diseases of warm countries. 1903 ; Edition J. Canthie.

SCHILLING. — Zür Frage der Einschluss-Koerper (Chlamydozoa von Provazek). Schallen-Leukocyten in entzündlichen Gevebe der Orientbeule (Leishmaniosis furunculosa). (*Arch. f. Schiffs. u. Tropen Hygiene* ; 1925 ; T. 29 ; B. I. ; p. 332).

SERGEANT, CATANEI, BOUQUET, DES ISLES. — Le Clou de Mila. (*Arch. I. P. Algérie* ; 1925 ; Vol. 3, n° 1 ; pp. 1-8).

SINDERSON H.-C. — Lupus vulgaris and Oriental sore. (*Transaction Roy. Soc. Trop. Med. and Hyg.*, 1931, June 30 ; Vol. 21, n° 1 ; pp. 75-76).

SMITH HENKY. — Oriental sore. (*Indian Med. Gaz.* Sept. 1901 ; p. 338).

SPLENDORE. — Leishmaniosi con localizzazione nelle cavita mucose. (*Bull. Soc. Path. Exot.*, 1912 ; Juin ; Vol. 5 ; pp. 411-438).

STANCANELLI P. — Un caso di triplice Bottone d'Oriente. Metastati per via linfatica. (*Giorn. Ital. di Malattie ven. e della pelle* ; 1923 ; pp. 58-37).

STRASZINSKY. — L'histologie des lésions cutanées de la syphilis héréditaire précoce du point de vue des manifestations de l'immunité. (*Prezgrad Dermatologiczny* ; n° 4 ; Déc. 1932 : p. 500).

STRONG R.-P. — A study of some tropical ulcération of the skin With particular reference to their étiology. (*Philippine Journal of science.* Vol. I ; n° 1 ; 1906).

SMYLY H.-J. et C.-W. YOUNG. — The expérimental transmission of Leishmaniosis to animals. (*Proc. Soc. exper. Biol. et Med.* Mars 1924 ; Vol. 21, n° 6 ; p. 354).

- SWENNINGER et BUZZI. — Ueber endemische Beùlen.
(*Charité Ann.* 1889 ; XIV ; p. 718).

T

- TERRA. — Les leishmanioses tégumentaires au Brésil.
(*Ref. Ann. de Dermat. et Syphil.* 1916-17 ; V° série ;
p. 143).
- THOMSON J.-G. — Pathology of oriental sore and espundia.
(*Proc. Roy. Soc. Med. Hyg.* 26 ; pp. 179-180 ;
Déc. 1932).
- THOMSON D.B., BALFOUR A. — Two cases of non
ulcerated oriental sore better termed leishman. nodules.
(*Bull. Soc. Path. Exot.* 8 Déc. 1909 ; pp. 628-642).
- TRUFFI. — Sulla leishmaniosi cutanea. (*Giorn. Ital. di
dermatol. et sifil. Milano*, 1925 ; pp. 670-703). (*Giorn.
ital. di dermatol. e sifil. Milano* ; 1926-27 ; pp. 847-
849).

U

- UNNA. — Die Histo-pathologie der HautKrankheiten. (*Ber-
lin*, 1884 ; p. 472).
- URSTEIN. — Die Kussunsbemerkingen zù dem Vortrag
des Herrnns Bettmann : uber die Orient Beùle. (*Mu-
nich med. Wochenschrift.* 1907, n° 54 ; p. 291).

V

- VERDALLE. — (*Thèse, Montpellier*, 1851).
- VERDIER. — Les leishmanioses. (*Thèse Paris*, 1908).
- VIDAL. — Du B. de Biskra. (*Semaine Médicale*, 1888, 6
Avril).
- VIGNE, ASSADA et AUDIER. — Double B. d'O. de la
face. (*Soc. de Méd. et d'Hyg. Col.* Séance du 11 Avril
1929).
- VIGNE P. et PRINGAULT. — Gomme sous-cutanée à
Leishmaniose. (*Soc. Fr. de Derm. et Syphil.* 8 Fév.
1923 ; pp. 99-103).

- VIGNE P. et PRINGAULT E. — B. d'O. Etude histologique et localisation des parasites. (*Ann. de Derm. et Syphil.* 1924 ; T.V., p. 212).
- VILLEMEN A. — Mémoire sur le Bouton d'Alep. (*Gaz Méd. de Paris*, 1854 ; pp. 200-206).

W

- WARMA J.-D. — Oriental sore. (*Indian M. Gaz.* 66 ; pp. 383-388 ; Juil. 1931).
- WEBER — Le Bouton de Biskra. (*Recueil de Mem. de Méd. et Chir. M^{re}*, 1876 ; T. XXXII ; pp. 44).
- WENYON C.-M. — Report of six months work of the expedition to Bagdad on the subject of oriental sore. (*Journal of trop. Med. a Hyg.* 14 ; pp. 103-109 ; 1911).
- WERNER N. — Uber Orientbeule aus Rio-de-Janeiro mit ungewöhlicher. Beteiligung des lymphgefasssystems. (*Arch. f. Schiffs. u. Tropenhyg.* 1911 ; XV ; p. 581).
- WRIGHT J.-N. — Protozoa in a case of tropical ulcer. (*Journal of med. research* ; 1903 ; T. X. ; pp. 472-482).
- WORINGER F. — Les granulomes à corps étrangers de la peau. (*Thèse Strasbourg*, 1929).

Table des Matières

	Pages
INTRODUCTION	17
HISTORIQUE	23
1° Période clinique	25
2° Période bactériologique	32
CHAPITRE I. — <i>Etude Histologique analytique</i>	53
I. — Lésion cutanée	55
A. — Description des lésions types	55
1° Période de début	55
— Structure générale	55
— Structure détaillée	56
2° Période d'état	57
— Structure générale	58
— Structure détaillée	59
3° Période de terminaison	69
B. — Variétés histologiques	73
1° Variété lupôide	73
2° Variété rappelant les lésions syphilitiques.	74
3° Variété papillomateuse	75
4° Variété « Sarcoïde de Boeck »	76
C. — Répartition des Leishmanias	78
— Généralités	78
— Localisation	79
II. — Nodule sous cutané	81
III. — Adénopathie	85
1° Forme lymphangitique	85
2° Adénite	87

	Pages
CHAPITRE II. — <i>Leishmaniose cutanée expérimentale</i>	91
CHAPITRE III. — <i>Synthèse générale</i>	103
CHAPITRE IV. — <i>Diagnostic anatomo-pathologique</i>	109
1° Leishmaniose américaine	111
2° Chancre syphilitique	113
3° Lupus	114
4° Sarcoïde	114
CHAPITRE V. — <i>Place nosologique du bouton d'Orient</i>	115
1° Constitution cytologique du derme	119
2° Système réticulo-endothélial	133
3° Les processus de réaction du derme	139
4° Les réactions histiocytaïres (histiocytoses et histiocytomes)	143
5° Le bouton d'Orient est-il une histiocytose ?	151
CONCLUSIONS	155
BIBLIOGRAPHIE	159

VU : *Le Président de thèse,*

Signé : *POUJOL.*

VU : *Le Doyen,*

Signé : *E. LEBLANC.*

VU et permis d'imprimer :

Alger, le 8 décembre 1934.

Le Recteur,

Signé : *G. HARDY.*

